

Année 1972

N° d'Ordre : 82

**ANTIGENE AUSTRALIA ET ANTICORPS ANTI-TISSUS
AU COURS DES HEPATOPATHIES
(A propos de 63 Observations)**

THESE

présentée

à la Faculté de Médecine

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

par

Monsieur Gérard GHARBI

Ancien Interne des Hôpitaux de Toulon

né à ALGER (Algérie)

soutenue publiquement le 1^{er} Décembre 1972 devant la Commission d'Examen :

MM. J. BONNET-EYMARD

Président

Y. MAZARE

M. MICOUD

Dr. C. MICOUIN



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533909_0035

Année 1972

N° d'Ordre :

**ANTIGENE AUSTRALIA ET ANTICORPS ANTI-TISSUS
AU COURS DES HEPATOPATHIES
(A propos de 63 Observations)**

THESE

présentée

à la Faculté de Médecine

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

par

Monsieur Gérard GHARBI

Ancien Interne des Hôpitaux de Toulon

né à ALGER (Algérie)

soutenue publiquement le 1^{er} Décembre 1972 devant la Commission d'Examen :

MM. J. BONNET-EYMARD

Président

Y. MAZARE

M. MICOUD

Dr. C. MICOVIN

A MA MERE

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA FEMME

A MA FILLE

A NOS FAMILLES

A NOS AMIS

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT DES HOPITAUX DE TOULON.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J. BONNET-EYMARD

Nous sommes très touché qu'il ait bien voulu juger
ce travail.

Qu'il soit assuré de notre reconnaissance respectueuse.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur Y. MAZARE

Monsieur le Professeur Agrégé M. MICOUD

Monsieur le Docteur MICOUIN

Ils nous ont accueillis cordialement et ont volontiers
accepté de juger notre travail.

Nous sommes heureux de leur témoigner ici notre respect
et notre reconnaissance.

Au Docteur GABRIEL-CLAUDE GIRONA

Attaché d'endoscopie digestive.

Qu'il soit assuré de notre reconnaissance et de notre
amitié.

Il nous a inspiré ce travail et nous a permis de le mener
à bonne fin.

A NOS MAITRES DES HOPITAUX DE TOULON.

P L A N

	Pages
INTRODUCTION.	1
HISTORIQUE.	2
MISE EN EVIDENCE DE L'ANTIGENE Au ET DE L'ANTICORPS CORRESPONDANT.	9
<u>Méthodes</u>	
A - Immunodiffusion	10
B - Electro Immunodiffusion	10
- Méthodes qualitatives	10
- Méthodes quantitatives	12
C - Réactions de fixation du complément	12
D - Techniques Radio Immunologiques	15
E - Autres techniques	16
<u>Résultats</u>	
A - Caractères et répartition de l'Antigène Au	18
B - Caractères de l'anticorps anti-Au	19
ANTIGENE AUSTRALIA ET HEPATITES VIRALES AIGUES	21
ANTIGENE AUSTRALIA ET HEPATITES CHRONIQUES	24
ANTIGENE AUSTRALIA AU COURS DES AFFECTIONS NON HEPATIQUES	25
ANTICORPS ANTI TISSUS AU COURS DES HEPATOPATHIES	32
A - Anticorps anti nucléaires	32
B - Anticorps anti canal	35
C - Anticorps anti canalicule biliaire	36
D - Anticorps anti glomérule rénal	36

E - Anticorps anti muscle lisse	37
F - Anticorps anti mitochondries	41
 RAPPELS CLINIQUES, BIOLOGIQUES, ET ANATOMO-PATHOLOGIQUES	 48
A - Hépatite virale	48
B - Hépatite chronique évolutive	50
C - Cirrhose biliaire primitive	51
 ETUDE CLINIQUE	 53
A - Hépatite virale	53
- Tableaux	54
- Commentaires	59
- Conclusion	70
B - Hépatites chroniques	71
- Tableaux et observations	72
- Discussion et commentaires	83
C - Cirrhose biliaire primitive	87
D - Sujets témoins, Autres hépatopathies	87
 CONCLUSIONS	 90
 BIBLIOGRAPHIE	 92

I N T R O D U C T I O N

L'Hépatite virale est une maladie qui pose des problèmes préoccupants, et qui vient de connaître un regain d'intérêt depuis la découverte de l'Antigène Australia.

Son étiologie virale a été établie, il y a vingt cinq ans (par les dangereuses expériences d'inoculation à des volontaires humains) mais les nombreuses tentatives de culture du virus responsable des deux formes de la maladie, ont échoué, de même que les essais d'inoculation à l'animal. (57).

Cette impasse technique explique que ce soit l'immunologie qui ait permis de progresser dans ce domaine.

Des chercheurs médicaux de disciplines différentes : hépatologues, réanimateurs, transfuseurs, néphrologues, hygiénistes qui s'étaient acharnés à mettre au point un diagnostic biologique de l'hépatite virale, se passionnent maintenant pour l'Antigène Australia.

Cet antigène découvert par BLUMBERG ne résoud pas certainement tous les problèmes, mais pose des questions passionnantes :

- sur les relations de l'hôte et de l'agent infectieux
- sur la conception nouvelle de l'hépatite infectieuse, considérée comme une maladie à potentialité hyperimmune,
- sur sa parenté avec les hépatites chroniques.

Après avoir fait le point sur ce sujet, nous exposerons les résultats des investigations menées dans ce domaine au Pavillon A - Gastroentérologie de l'Hôpital de la Tronche à GRENOBLE.

H I S T O R I Q U E

L'Histoire de l'antigène a commencé en 1964, mais l'évènement n'a été commenté dans la littérature médicale qu'après 1967. Depuis, un nombre sans cesse croissant de travaux y est consacré.

C'est B.S. BLUMBERG qui en a fait la découverte fortuite à l'occasion de travaux génétiques systématiques : recherche de nouveaux groupes protéiques.

Ces investigations portent sur les anticorps produits chez des sujets polytransfusés et recevant ainsi des protéines sériques d'un phénotype différent du leur. La détection des anticorps et des antigènes se fait par la méthode de double diffusion en gel d'Agar.

BLUMBERG et son équipe de chercheurs découvrent ainsi des complexes antigènes-anticorps de structure lipoprotéique de faible densité, colorés par le noir soudan. Ils trouvent de cette manière un complexe antigénique lipoprotéique non coloré par le noir soudan.

L'anticorps correspondant à ce complexe antigénique est retrouvé avec une fréquence élevée chez les hémophiles et les polytransfusés. L'antigène lui, provient d'un sérum appartenant à un aborigène australien.

Afin de ne pas préjuger de la nature exacte de cet antigène, BLUMBERG lui donne le nom d'antigène Australia.

Cet antigène inconnu ne donne donc pas les réactions colorées des lipoprotéines, il est différent de toutes les protéines normales du sérum.

Après inoculation de l'antigène au lapin (10, 11), on a pu retrouver l'anticorps spécifique correspondant chez cet animal.

Croyant avoir découvert un nouveau type de lipoprotéines caractéristiques d'une certaine peuplade, BLUMBERG entreprend des études géographiques et familiales pour en préciser la répartition.

Il constate ainsi que la fréquence de l'antigène est très basse en Amérique du Nord et en Europe (inférieure à 1%). Elle augmente considérablement dans d'autres régions, et dans certains groupes ethniques.

- PEROU	: Indiens Castinahna...	20,2	%
- BRESIL	: Noirs.....	3	%
- AFRIQUE	: Ghana.....	9,5	%
- ASIE	: Japon.....	0,5	%
	Thaïlande.....	13	%
	Vietnam.....	6,3	%
- EUROPE	: Finlande.....	0,1	%
	Grèce.....	1,8	%
- OCEANIE	: Iles Marshall.....	7,2	%

Dans ces mêmes groupes ethniques, il finit par admettre que la transmission de l'antigène n'obéit pas à une loi génétique simple. Il oriente alors ses recherches vers la pathologie et le retrouve avec une fréquence significative au cours des leucémies, thalassémies, du mongolisme, de l'hépatite virale.

Il croit d'abord que l'antigène reflète un "trait" génétique prédisposant au développement de la leucémie myéloïde chronique, cette hypothèse s'accorde avec la fréquence de l'antigène chez les mongoliens et les polycythémiques, sujets qui développent facilement des leucémies.

Il doit rapidement, en fait, constater la plus grande fréquence de l'antigène Australia chez les sujets qui ont fait une hépatite virale. Cet élément explique à lui seul les constatations précédentes : le risque de contracter une hépatite virale étant considérable chez les polytransfusés, et dans les collectivités exposées à une endémie d'hépatite virale. Il est normal que l'on trouve plus souvent l'antigène Australia chez les leucémiques, les mongoliens, les thalassémiques, malades vivants en collectivité hospitalière et soumis régulièrement à des traitements parentéraux.

Dernière question qui se pose alors, est-ce que l'antigène Australia est un épiphénomène au virus de l'hépatite, ou est-il le virus de l'hépatite ?

Presque simultanément, mais par une voie différente, PRINCE (218), jeune chercheur New Yorkais, décrit en 1968, un antigène de l'hépatite virale "du sérum" (Serum Hepatitis). Il utilise comme antisérum, le sérum d'un hémophile polytransfusé. Il met régulièrement en présence, cet antisérum et des échantillons de sérum provenant de sujets ayant reçu une transfusion (donc susceptibles de développer une hépatite sérique).

L'expérimentation est menée en "double aveugle" sur 60 sérums provenant de 21 sujets, parmi lesquels on note :

- 4 hépatites sériques,
- 6 hépatites infectieuses,
- 2 mononucléoses infectieuses,
- 9 hépatites médicamenteuses.

Dans ces conditions, il voit apparaître chez un patient, trois mois après une opération qui a nécessité plusieurs transfusions, une augmentation des transaminases (jusqu'à 2100 unités), et une augmentation parallèle de la lacticodéshydrogénase. Une ponction-biopsie faite à ce moment, révèle des lésions caractéristiques de l'hépatite virale. L'étude des sérums prélevés bi-hebdomadairement montre parallèlement une augmentation des anticorps précipitants, qui atteignent un maximum, 6 semaines avant le pic des transaminases (217) et régressent en 6 mois.

Une série d'expériences de contrôle confirme et étend ces résultats et conduisent PRINCE à dénommer l'antigène ainsi découvert : "SH Antigen" puisqu'il est spécifique de l'hépatite du sérum ("Serum Hépatitis"). Contrairement aux auteurs de l'époque PRINCE ne retrouve pas cet antigène chez les porteurs d'hépatite infectieuse (IH).

Cette apparente contradiction est éclairée de manière brillante par les travaux que KRUGMAN, GILES et HAMMOND ont mené en 1967 (141).

Leur étude a commencé en 1964 à l'école de WILLOWBROOK (Staten Island) par des inoculations successives, complétées par la recherche de l'antigène Au. Dans cette école pour débilés mentaux, l'hépatite sévit de façon endémo-épidémique et tous les pensionnaires présentent une et parfois deux hépatites successives. (63 sur 1200 cas).

Saul KRUGMAN réalise un pool de sérums de malades ayant présenté une hépatite. Il contamine per os, à l'aide de ce sérum, onze enfants. Neuf d'entre eux font une hépatite d'incubation courte, le dixième, une hépatite d'incubation longue.

Ce même pool de sérum est inoculé par voie intra-musculaire à sept des dix enfants ayant été atteints :

- trois des enfants restent indemnes,
- Quatre font une deuxième hépatite d'incubation longue.

Cette première expérience permet de constituer deux pools sériques

bien différents :

- Un pool MS₁ qui provient du sérum des quatre enfants ayant fait deux hépatites. Le sérum qui a été prélevé pendant la phase d'incubation de la première hépatite doit contenir le virus "A".

- Le pool MS₂ prélevé pendant la phase d'incubation précédant la seconde hépatite, doit contenir le virus "B".

Voici comment KRUGMAN le démontre :

- Il injecte le pool MS₁ à huit enfants, ils font tous une hépatite à incubation courte,

- Puis, il administre le pool MS₂ per os à neuf enfants, sept seulement contractent l'hépatite après une incubation longue.

Ces audacieuses mais rigoureuses études amènent donc les auteurs à retrouver deux types d'hépatite :

- Les hépatites MS₁ infectieuses, épidémiques, très contagieuses, d'incubation courte (30 à 50 jours), et associées à une élévation des transaminases en moins de vingt jours.

- Les hépatites MS₂ dites sériques d'incubation longue (41 à 180 jours), avec hypertransaminasémie prolongée, pouvant persister deux cents jours.

Mais surtout, elles précisent que le virus A est inoculable, que le virus B peut aussi être contracté par contamination digestive, enfin qu'il n'existe pas d'immunité croisée entre les deux hépatites, arguments décisifs en faveur de l'existence de deux virus.

Cette étude a le mérite aussi de démontrer que les hépatites anictériques, au moins deux fois plus fréquentes, sont la règle lorsque le virus "B" agit par contamination orale.

PRINCE recherche alors l'antigène associé, dans les deux pools sériques de KRUGMAN. Il ne le retrouve que dans le pool MS₂ et cela, toutes les fois, dans un délai de quarante et un jours après administration intramusculaire. Il en déduit que l'antigène SH est associé au seul virus B.

A la suite du rapport de BLUMBERG, PRINCE étudie donc les relations

existant entre antigène Au et antigène SH. Pour cela, il teste les mêmes sérums de malades avec des sérums contenant l'anticorps Au et des sérums anti-SH. Il obtient des lignes de précipitation quasi identiques par la méthode d'immunodiffusion d'Ouchterlony, micromodifiée.

Il peut ainsi conclure, dès 1968, que l'antigène Au et l'antigène SH sont "étroitement liés et peut-être même identiques".

Le dernier épisode de cette étonnante aventure scientifique est peut être écrit par Saul KRUGMAN (142). JAMA vient en effet, de publier les premiers résultats relatifs à l'immunisation active d'un groupe d'enfants par une préparation dérivée du sérum MS₂ atténué par ébullition et inoculé à deux reprises. Ce protocole, comme d'ailleurs celui de 1967, soulève de graves problèmes d'éthique médicale, l'éditorial de ce même journal donne d'ailleurs une idée du caractère passionné du débat.

Voici le détail de cette étude qui s'est, elle aussi déroulée à l'école de Willowbrook.

Trente neuf enfants sont divisés en deux groupes :

- le groupe I comporte vingt cinq enfants susceptibles de faire une hépatite (Antigène Au (-) et Anticorps Au (-) également) auxquels on administre par voie parentérale du sérum MS₂.

- Le groupe II comporte quatorze enfants également susceptibles de faire une hépatite. Ils reçoivent chacun une ou deux injections de sérum MS₂ chauffé (inactivé), suivies d'une injection de sérum non chauffé (virulent) quatre ou huit mois après.

Cette étude s'est déroulée sur une période de cinq ans, de 1965 à 1970. Les trente neuf enfants, âgés de 3 à 10 ans, ont été admis par groupes de 7 dans l'unité spéciale d'hépatologie.

Des spécimens de sérums ont été recueillis toutes les semaines et stockés à -20° C.

Quels sont les tests utilisés pour détecter les antigènes et anticorps Au/SH ?

- L'immunodiffusion (ID)
- La fixation du complément (CF)
- L'hémagglutination.

Pour les anticorps, les auteurs ont recours à la radio immuno-précipitation.

La fonction hépatique a été suivie à l'aide des taux de bilirubine sérique (considérée anormale au dessus de 10 mg/l) et de transaminases oxalo glutamique (anormales au dessus de 100 unités).

L'inactivation du sérum MS₂ est obtenue de la façon suivante : une partie du sérum est mise à décongeler à la température ambiante. On effectue ensuite une dilution au 1/10^e en mélangeant 2 ml de ce sérum avec 18 ml d'eau distillée stérile. La dilution est faite dans un Ehrlenmeyer de 50 ml. Le flacon est bien fermé, à l'aide d'un bouchon de caoutchouc percé en deux endroits pour laisser passer un petit tube de verre et un thermomètre. Ce thermomètre placé dans le liquide ne doit pas toucher le fond. Le flacon, maintenu à l'aide de pinces est placé au dessus du feu. Le liquide bout en 43 secondes.

Ce flacon est agité, et retiré du feu au moment de l'ébullition et l'on fait en sorte de maintenir la température à 98° C pendant une minute. Le liquide est refroidi à la température ambiante en 25 minutes. Le titre de fixation du complément pour l'antigène Au de ce sérum inactivé est alors de 1/128^e.

Afin de prouver l'efficacité antigénique de ce sérum KRUGMAN commence par tester un sérum virulent sur les enfants du groupe I : 96 % font une hépatite, 100 % deviennent porteurs d'antigène Au.

Il inocule ensuite les enfants du groupe II avec 1/10^e de ml de la dilution au 1/10^e du sérum inactivé. Quatre enfants de ce groupe recevront une deuxième injection de ce sérum quatre mois et demi plus tard.

Les enfants sont ensuite tous soumis à une injection de sérum virulent non chauffé. Leurs taux de transaminases et de bilirubine ainsi que celui des anticorps Australia sont surveillés.

Dans le lot de dix enfants ayant reçu une seule injection :

- 4 restent indemnes,
- 1 a une élévation transitoire des transaminases (un jour)
- 5 font une hépatite entre le 45^e et le 57^e jour après l'injection de sérum virulent.

Cette hépatite est pourtant particulière, la transaminasémie ne dure en moyenne que 29 jours au lieu de 8 mois pour le groupe I.

Les quatre enfants inoculés à deux reprises ont une protection nette vis-à-vis de la maladie.

Trois d'entre eux n'ont pas de modification des transaminases. L'antigène Australia n'apparaît pas, l'anticorps apparaît peu après la seconde inoculation.

Le quatrième a pendant 24 H. une élévation des transaminases avec présence d'antigène Au dans le sérum.

Cette étude démontre avec rigueur que l'hépatite virale (MS₂ Strain) peut être prévenue par immunisation active. Elle montre aussi que deux inoculations protègent mieux qu'une seule. Enfin, elle semble confirmer la relation étroite existant entre virus B et antigène Australia.

M I S E E N E V I D E N C E D E
L ' A N T I G E N E A U S T R A L I A E T D E L ' A N T I C O R P S
C O R R E S P O N D A N T

I. - ANTIGENE AUSTRALIA

TECHNIQUES :

Il n'est pas possible dans le cadre de ce travail de donner à ce chapitre toute l'importance qu'il mérite et nous nous bornerons à évoquer les grandes lignes des nombreuses techniques qui ont été exploitées pour la mise en évidence de l'antigène Australia en insistant sur celles qui sont les plus répandues.

La mise en évidence de l'antigène AU/SH se fait par trois techniques de bases :

- Des méthodes de précipitation en milieu solide
- Des examens sérologiques d'agglutination
- L'examen en microscope électronique.

Quelques autres méthodes plus sensibles ont été récemment mises au point, comme la technique du dosage radio-immunologique sur laquelle nous reviendrons. Pour toutes ces méthodes, il faut disposer à la fois des antigènes et des anticorps.

Les sérums contenant les antigènes sont assez répandus, leur recherche est positive dans de nombreux cas d'hépatite aiguë et chez 0,5 % de la population générale bien portante. Les antisérums sont par contre plus difficiles à obtenir, en effet, la fabrication d'antisérum chez l'animal pose encore beaucoup de difficultés et l'on préfère utiliser jusqu'à présent le sérum des patients polytransfusés, c'est le cas des hémophiles auxquels on administre régulièrement du sang ou des dérivés du plasma. Mais il arrive que les réactifs anticorps provenant de sérums de polytransfusés contiennent

des anticorps de toute nature et provoquent des réactions non spécifiques liées en particulier à la présence dans le sérum d'hémolysine anti A.

Plus difficile à mettre en évidence est l'anticorps anti Australia, mais depuis peu la standardisation des méthodes de radio-immuno essai permet d'en faire la détection systématique.

A. - L'Immuno Diffusion d'Ouchterlony sur gel d'agarose

Elle reste la méthode de référence, c'est en effet celle qu'utilisent BLUMBERG et ses collaborateurs, c'est donc elle, qui définit la positivité lorsqu'on veut mettre en évidence l'antigène Australia.

PRINCE a introduit une technique micromodifiée (2I9) qui ne nécessite que peu de réactif, il ne faut pour cette recherche que 1 μ l d'antisérum. Pour dépister la présence à la fois de l'antigène et de l'anticorps, il suffit de préparer une rosette à 6 trous périphériques et un réservoir central contenant l'antisérum. Deux réservoirs diamétralement opposés contiennent un sérum antigène positif les quatre réservoirs restants contiendront le sérum des malades.

Les réservoirs de 1 à 2 mm de diamètre sont remplis à l'aide d'une micro-seringue ou d'un capillaire approprié. Il n'est pas utile de connaître le volume du dépôt. Il suffit de remplir le réservoir.

Le matériel est examiné à la loupe ou à la stéréoloupe qui donne un agrandissement (6 x 10). Il doit être placé en chambre humide. Habituellement, au bout de deux heures, des précipités sont visibles sur plaque fond noir avec éclairage latéral, une durée plus longue de migration change par la position du précipité. Il arrive cependant que l'on soit obligé d'attendre 24 et même 48 heures, un autre inconvénient est la faible sensibilité de cette méthode.

B. - Electro Immuno Diffusion

a) Méthode qualitative

Cette méthode a été mise au point par PESENDORFER et KRASSNITZKY (2II). Elle repose sur la propriété des antigènes et

des anticorps de migrer en sens opposé dans un champ électrique.

Presque simultanément et sous des vocables différents, d'autres auteurs ont décrit ce procédé :

"High voltage immuno electro osmophoresis" PRINCE (224)

"Counter immuno electrophoresis" GOCKE et Coll. (105).

On dépose sur des lames porte-objet, 2 ml d'un gel d'agar à 0,75 % (Agar pur BEHRING).

Préparation du Tampon à pH 8,1

Ac. Chlorhydrique 0,1 N	90 ml
Diethylbarbiturate de sodium	8,143 g
Acétate de Na	6,476 g
Eau distillée	Qsp 1000 ml

Dans le gel, on prépare dans le sens longitudinal trois trous (4 mm de ϕ) séparés de 1 cm l'un de l'autre par rapport au trou médian. Sur une lame ainsi préparée, on dépose le sérum du patient dans le puit du milieu, l'antisérum côté anode, et le sérum de contrôle côté cathode. Le courant est de 8 mA par lame porte objet.

Exemple :



Serum Anti Au/SH.
Serum Au/SH.
Serum des patients.



Il est bon chaque fois, comme on l'a fait figurer en bas de la figure de tester le sérum anti HAA et le sérum HAA. On a figuré en pointillés le sérum HAA et en plein, le sérum anti Au/SH.

La formation d'un précipité entre les puits 2 et 3 et l'absence de précipité entre les puits 1 et 2 démontrent que le puits 2 contenait l'anticorps, à l'inverse la formation du précipité entre 4 et 5 et l'absence de précipité entre 5 et 6 démontre que le puits 5 contenait l'antigène Au/SH.

Cette méthode a comme avantages de permettre la lecture des résultats dans les trois heures, de se distinguer par une sensibilité élevée, d'exiger des manipulations minimales, d'offrir la possibilité d'examiner simultanément un grand nombre de sérums. C'est celle qui a été le plus souvent utilisée dans l'étude que nous présentons.

b) Méthodes quantitatives

- Electro Immuno Diffusion en présence de sérum à dilutions croissantes.

- Technique de LAURELL (145)

Le sérum à étudier migre dans un gel d'agarose enrichi en anticorps. La migration se fait dans les mêmes conditions que celles de l'électro immunodiffusion. En présence d'antigène Au/SH, il se produit des précipités digitiformes.

Cette technique très sensible nécessite malheureusement de grandes quantités d'anticorps.

- Technique de MANCINI (171)

Même technique que précédemment, mais l'échantillon à étudier diffuse passivement dans la gélose qui contient l'antigène. La positivité se traduit par la formation d'anneaux concentriques dont les dimensions varient avec la teneur en antigène.

Les inconvénients sont ceux de la technique de LAURELL.

C. - La fixation du complément

Elle a été étudiée par SCHULMANN et Collaborateurs (261) aux Etats-Unis, et en France par J.P SOULIER au centre national de transfusion sanguine (270).

La formation d'un complexe antigène-anticorps spécifique est capable de fixer et d'activer le complément (C'), cette fixation (FC') peut être mise en évidence de deux façons : déviation du complément (Il s'agit ici de l'ensemble des composants). On utilise alors comme révélateur un système hémolytique formé d'hématies de mouton, et un sérum anti-hématies de mouton.

Dans la technique d'immuno-adhérence, il y a activation des quatre premiers composants du complément. La fixation du C'3 activé sur des hématies humaines aboutit à leur agglutination.

a) La déviation du complément

avec système hémolytique, utilise du C' humain ou de cobaye frais ou lyophilisé soigneusement titré. La température d'incubation, les quantités en présence interviennent dans la sensibilité. Cette méthode permet de détecter en nombre plus important d'antigène que par immuno-diffusion. Un inconvénient, c'est que certains sérums sont anticomplémentaires, c'est-à-dire qu'à eux seuls, ils fixent le complément. On a dans ces cas là, de fausses réactions positives (il n'y aura pas d'hémolyse des hématies de moutons, mais cette absence d'hémolyse n'est pas due à la fixation du complément par la réaction antigène Australia-anticorps anti-Australia, mais le complément a été fixé par un complexe antigène-anticorps circulant d'une autre nature. SOULIER utilise la micro méthode dérivée des techniques d'histocompatibilité utilisant les plaques de Térasaki et ne demandant qu'un lambda d'antisérum par dilution. Cette technique a donc l'avantage d'économiser un réactif encore trop rare. L'activité anticomplémentaire est en général plus fréquente chez les malades que chez les porteurs sains d'antigène Australia, lorsqu'elle existe, elle est rarement forte, et peut être éliminée par dilution.

Elle disparaît le plus souvent entre le $1/2$ et le $1/16^e$ alors que l'activité antigénique peut se retrouver jusqu'au $1/1024^e$. Plus gênante est l'existence d'un phénomène de zone constant en cas d'antigène fort. Il existe alors des réactions faussement négatives pour les faibles dilutions, il faut donc utiliser à la fois du sérum non dilué, et dilué au $1/16^e$ (pour éliminer l'activité anti-complémentaire), et il faut utiliser du sérum plus dilué au $1/256^e$ pour se situer en dehors de cette zone de fausse réaction, il est rare qu'un sérum positif échappe à ces trois dilutions.

Une autre source de fausses réactions positives (0,5 %) est représentée par les antisérums préparés à partir de donneurs du groupe O, chez 10 % des donneurs de ce groupe, il existe en effet,

des hémolysines anti A susceptibles de provoquer des réactions non spécifiques, ces donneurs sont encore appelés donneurs dangereux. Pour éliminer cet inconvénient, il est nécessaire de ne préparer les réactifs qu'à partir de donneurs O sans agglutinines immunes, ou en adsorbant ces agglutinines. Il est donc essentiel que les réactifs utilisés donnent la même fréquence de détection de l'antigène Australia quel que soit le groupe sanguin du malade à tester.

b) Immuno adhérence

Cette deuxième technique de fixation du complément a été utilisée par MAYUMI et OKOCHI, il ne s'agit pas d'une réaction nouvelle, elle est bien connue des virologues, mais ce sont ces auteurs qui l'ont adaptée à la détection de l'antigène Australia (175).

L'immuno adhérence fait intervenir les quatre premiers composants du complément, son principe en est simple, un sérum contenant l'antigène forme avec un sérum réactif contenant l'anticorps, un complexe antigène-anticorps qui en présence de complément agglutine des hématies humaines O rh(+) non sensibilisées.

Cette réaction est susceptible d'être positive à des dilutions souvent considérables $1/4000^e$, $1/8000^e$, $1/16000^e$ et même $1/32000^e$.

Mais on observe en immuno-adhérence des phénomènes de zone amplifiés. De $1/4$ ou $1/16^e$ en fixation du complément correspond en immuno-adhérence, une prozone qui peut s'étendre au $1/256^e$ ou $1/512^e$, il faut donc des dilutions importantes, chaque dilution nécessite 0,25 ml d'antisérum dilué au $1/5^e$, et plusieurs dilutions simultanées consomment beaucoup d'anticorps anti-Australia.

Malgré les titres plus élevés obtenus, il ne semble pas que cette réaction soit beaucoup plus sensible que la déviation du complément, si elle devait être adoptée, il serait nécessaire de la miniaturiser.

D. - Radio-Immuno-Essai.

C'est en 1960 à la suite des travaux de YALOW et BERSON sur le dosage de l'insuline par méthode radio-immunologique, qu'ont commencé le succès et le développement de ce type de dosage qui s'est rapidement étendu au dosage de la majorité des hormones polypeptidiques. C'est WALSH par la suite qui a appliqué cette méthode au dosage des antigènes et des anticorps associés à l'hépatite à virus. Cette méthode s'est d'abord cantonnée à l'examen des sérums qui en fixation du complément, donnaient des réactions limites. On tend actuellement à l'utiliser plus systématiquement pour la recherche de l'antigène Australia dans les pools de plasma et les produits sanguins, où cet antigène pourrait se trouver fortement dilué (304).

Principe général de la méthode (d'après P.J AMOUCH et J. DROUET).

Il s'agit d'une analyse par "compétition" vis-à-vis d'un anticorps spécifique entre un antigène traceur marqué par un élément radio-actif (iode I25 en général), et un antigène identique présent dans l'échantillon examiné.

Il existe donc un équilibre entre les réactions de ces deux types d'antigènes avec l'anticorps spécifique qui aboutit à la formation de complexes antigène-anticorps de deux natures différentes, des complexes marqués et des complexes non marqués. Ces deux réactions parallèles se font suivant des constantes d'association K_1 et K_2 dont la différence tient essentiellement aux différences des deux antigènes marqué et non marqué, l'anticorps spécifique étant unique.

En conséquence, il est nécessaire pour que la réaction de "compétition" ait une valeur significative, que ces deux constantes d'association soient pratiquement identiques. Il faut donc que l'antigène marqué soit le plus possible identique à l'antigène non marqué.

Dans de telles conditions des quantités d'anticorps (Ac) et d'antigènes marqués (Ag^*) restant constantes, toute augmentation d'antigène non marqué dans le milieu de la réaction entraîne une réduction de la quantité d'antigène marqué, qui se lie à l'anticorps, cela s'exprime sous forme d'un rapport entre la quantité d'antigène marqué lié (bound), et la quantité de ce même antigène marqué libre (free), c'est le rapport $\frac{B}{F}$. Dans le cas du dosage radio-immunologique, il s'agit de réactions qui ne suivent pas seulement les lois de la dilution isotopique, mais d'un type de réactions plus complexes qui suit les lois d'action de masse. L'apparition d'un antigène non

marqué dans un milieu contenant le système antigène marqué/anticorps, entraîne à la fois une augmentation quantitative des complexes antigène-anticorps, et une diminution de la quantité d'antigène marqué qui se fixe à l'anticorps, cela à condition que dans le système initial antigène marqué anticorps, ce dernier soit pratiquement saturé, c'est-à-dire qu'il faut pour que le dosage radio-immunologique se fasse dans de bonnes conditions, que la quantité d'antigène marqué soit en excès par rapport à la quantité d'anticorps présents dans l'antisérum spécifique utilisé dans la réaction.

E. - Autres techniques

a) L'Inhibition de l'hémagglutination.

Cette technique répandue en sérologie a été proposée (ROPARS) pour la détection de l'antigène AU. Elle n'est pas encore aussi répandue que les précédentes (236).

Si on traite de façon convenable des hématies O pour adsorber à leur surface l'antigène Australia, elles sont agglutinées par du sérum anti AU, c'est le système hémagglutinant. D'autre part, les anticorps anti Australia pourront être neutralisés par incubation avec un sérum de malade, si ce sérum contient l'antigène Australia, l'anti-sérum perdra alors son pouvoir hémagglutinant.

VYAS et SHULMAN aux U.S.A. estiment que cette méthode est aussi sensible que le radio-immuno-essai, et beaucoup plus rapide (moins d'une heure au lieu de trois jours). (301)

b) La réaction au latex

Les laboratoires HYLAND proposent des particules sur lesquelles on fixe un anticorps, en l'occurrence, il peut s'agir de l'anticorps anti-Australia. La technique est aussi rapide que la détermination d'un groupe sanguin : on place sur lame de verre deux gouttes distinctes de Latex, à l'une on ajoute une goutte de sérum à tester non dilué, à l'autre, du sérum dilué au 1/50^e, on agite la goutte et examine la lame sur fond noir. Des problèmes de standardisation du réactif sont à l'étude.

c) Examens au microscope électronique

On utilise pour cela une atmosphère électronique au sein de laquelle la particule virale se dessine en "creux".

Cette technique a été utilisée avec succès par BAYER, BLUMBERG et WERNER (19), ALMEIDA et ZUCKERMAN (310) TAYLOR et BIRD (312).

On avait tout d'abord pensé que pour visualiser les particules, il fallait additionner au produit à étudier, du sérum anti-Australia. En fait, cela n'est pas nécessaire puisque chez les malades atteints d'hépatite aiguë ou chronique, circulent des complexes immuns.

Cette technique n'est pas encore à la portée de tous les laboratoires, même lorsqu'ils possèdent un microscope électronique, il faut en effet ultracentrifuger le sérum à étudier.

L'étude "en négatif" des particules examinées au microscope électronique a donc été appliquée à l'analyse des prélèvements provenant de sujets atteints d'hépatite virale aiguë, ou des différentes variétés d'hépatites chroniques, de cirrhoses.

d) Détection tissulaire de l'antigène

C'est l'immunofluorescence pratiquée sur des coupes de parenchyme hépatique qui semble donner le plus d'espoir.

Deux techniques sont utilisées :

- Celle de MILLMANN (179) pour laquelle le sérum anti Au est obtenu par hyperimmunisation d'un lapin par un sérum humain Au positif. L'anticorps qui est une immunoglobine IgG est séparé et conjugué à l'isothiocyanate de fluorescéine.

Les coupes de parenchyme hépatique sont lavées avec la solution d'anticorps lié au produit fluorescent. On les examine en lumière U.V.

- Celle de HOMBERG, qui fut employée par GATEAU (93), Il y a tout d'abord action d'un anticorps anti Au provenant d'un hémophile et dans un deuxième temps, action d'une antiglobuline anti G humaine, elle-même liée au produit fluorescent.

Ces examens sont d'utilisation récente, dans ce domaine, leur interprétation difficile, nous interdit d'en apprécier la valeur.

CARACTERES DE L'ANTIGENE AUSTRALIA.

Il serait de poids moléculaire élevé migrant avec le premier pic en chromatographie sur colonne Sephadex G 200. Il est coloré par le noir Sou-dan. Ses caractères physiques sont cependant différents des lipoprotéines de faible densité.

Il résiste aux congélations et décongélations successives.
Il résiste à l'éther à + 4°.

Caractères morphologiques en microscopie électronique.

Trois types de particules ont été décrites :

- Des petites particules sphériques mesurent entre 15 et 30 nanomètres (nm) de diamètre, elles ne semblent pas avoir une construction géométrique régulière.

- Des structures tubulaires ou allongées ont une section de 20 à 40 nm de diamètre, leur longueur peut aller de 40 à plusieurs centaines de nanomètres, leur forme est souvent bizarre, certains y ont décrit une période régulière de 30 Angstroms environ.

- De grosses particules sphériques, 42 nm, décrites pour la première fois en détail par DANE (56), (certains les désignent sous le nom de particules de DANE). Sur certaines photographies, elles sembleraient comporter un noyau central, 28 nm, et un composant extérieur bien distinct de 7 nm d'épaisseur. Bien entendu cette structure a évoqué celle d'un virus avec sa structure interne : la nucléo capside virale dans laquelle, on aurait trouvé des traces d'ARN (27), et sa structure externe, figurant l'enveloppe virale. Cette enveloppe aurait dans l'espace une structure icosaédrique.

Cette particule de DANE serait le virus pathogène lui-même, les autres particules seraient des débris de l'enveloppe. A l'appui de cette thèse, on dispose de documents montrant la structure interne se détachant de sa capsule.

En fait, tout cela reste incertain, ZUCKERMANN ne confirme pas la

présence d'acide nucléique sur des préparations partiellement purifiées. Des calculs mathématiques basés sur la techniques de rotation de MARKHAM FREY et HILLS (172) suggèrent au contraire que les grosses particules dérivent de structures tubulaires abérrantes.

Pour terminer cette analyse au microscope électronique, signalons qu'un coronavirus et des particules semblables à coronavirus et paramyxovirus, ont été trouvées dans des spécimens de sérums recueillis chez des malades porteurs d'hépatite chronique et de cirrhose, également chez des malades atteints d'hépatite infectieuse aiguë. Ces constatations n'ont pas encore reçu de confirmation sérologique.

REPARTITION DE L'ANTIGENE

- L'Immunofluorescence utilisée par MILLMANN (180) a permis de retrouver des granules fluorescents au contact du noyau des hépatocytes de sujets atteints d'hépatite virale Au positive. Dans l'hépatite virale aiguë tous les noyaux sont porteurs de granules, mais la densité de granules fluorescents varie de 1 à 30. On peut trouver des granules dans le cytoplasme, mais alors le noyau est rompu. NOWOSLAWSKI (197) fait la même étude chez des porteurs chroniques d'antigène, atteints de leucose lymphoïde chronique. Il retrouve des granules fluorescents au contact des hépatocytes.

Cette localisation nucléaire des particules est un argument supplémentaire en faveur de leur caractère viral.

ANTICORPS ANTI-AUSTRALIA

Il s'agit d'une immunoglobuline migrant avec les IgG, qui peut être obtenue actuellement par immunisation animale. On le trouve en effet, diversement répandu dans la population, mais en trop faible quantité pour les besoins du diagnostic et de l'expérimentation. La production d'un excellent antisérum par le cochon d'Inde a été rapportée par PURCELL (225) mais cette méthode demande une préparation très délicate. Plus récemment, MILLMAN (180) a produit un anticorps dans le liquide d'ascite d'une souris. Cependant cet anticorps n'est pas identique à celui trouvé dans le sérum humain, et il n'est pas spécifique de l'antigène Australia. Une méthode similaire faisant aussi intervenir la souris a été décrite par TAYLOR (282), qui utilise

l'adjuvant de FREUND et un mycobactérium smegmatis. De même qu'on a mis en évidence des sous groupes d'antigènes Australia (Au1, Au2, etc...), il existe des anticorps Anti Au1, anticorps Anti Au2, etc... Madame ALMEIDA aurait réussi à séparer l'enveloppe et la structure interne des particules d'antigène, montrant ainsi l'existence d'un anticorps anti-structure interne, et d'un anticorps anti-structure externe, ce dernier pouvant persister très longtemps (des années), contrairement à l'anticorps anti-structure interne plus fugace.

La répartition de cet anticorps dans la population saine, en particulier sans antécédents d'ictère, est évaluée par J.P SOULIER (272) à 0,6 %, alors que chez les sujets ayant fait un ictère, sa fréquence n'est que de 0,2 % : 3 fois sur 660 cas. La fréquence de l'anticorps est par contre plus élevée chez les polytransfusés en particulier chez les hémophiles (14 %), et dans le personnel médicale et infirmier de certains hôpitaux, en particulier des centres de transfusion sanguine, d'hémodialyse, d'hépatologie, de néphrologie... Cette fréquence est alors de 3 % environ soit 9 fois sur 285 cas.

KRUGMAN analysant des gammaglobulines standards y a trouvé une fraction infime d'anticorps anti-australia, et ceci, permettrait d'expliquer les résultats décevants obtenus avec des gammaglobulines standards dans la prévention et le traitement des hépatites virales.

KRUGMAN viendrait de mettre au point des immunoglobulines anti-Australia spécifiques, et en concentration suffisante pour conférer une immunité passive (I42).

ANTIGENE AUSTRALIA ET HEPATITE

VIRALE

On réunit sous le nom d'hépatite infectieuse, deux affections à virus considérées jusqu'à ce jour comme distinctes.

- L'hépatite épidémique due au virus A (ou IH) transmise par voie digestive, mal connue mais dont l'existence ne peut être mise en doute.

- L'hépatite d'inoculation due au virus B (ou SH) transmise par le sang humain et ses dérivés.

L'hépatite IH serait d'incubation courte (2 à 6 semaines), alors que l'hépatite SH aurait une incubation longue (3 mois, pouvant atteindre 6 mois), et concernerait plus particulièrement l'adulte.

KRUGMAN a montré que l'hépatite IH et l'hépatite SH conféraient chacune une immunité homologue, mais non l'immunité croisée.

KRUGMAN et GILES par leur expérimentation à WILLOWBROOK ont retrouvé les deux types d'hépatites, IH correspondant au pool MS₁, SH correspondant au pool sérique MS₂, mais leur expérience ne confirme pas le dogme de la transmission uniquement parentérale de l'hépatite SH.

Par ailleurs, ils affirment la spécificité de l'antigène Australia pour l'hépatite sérique, et ainsi la présence d'antigène Australia au cours d'une hépatite aiguë permettrait d'affirmer qu'il s'agit bien d'une hépatite SH. Dans le cas contraire, ce diagnostic ne peut être éliminé, mais il peut s'agir aussi d'une hépatite IH ayant été transmise par voie parentérale. Au cours de l'hépatite sérique, l'antigène Australia lorsqu'il apparaît, le fait précocément (avant l'augmentation des transaminases), il est transitoire, il dure 10 à 15 jours et disparaît avant la normalisation des transaminases. DEL PRETTE soulignait d'ailleurs l'intérêt de prélèvements sanguins précoces.

De nombreuses observations ont mis en évidence la persistance prolongée de l'antigène Au après une hépatite virale d'allure classique. Pour

certain auteurs, ce phénomène traduirait une évolution vers l'hépatite chronique et plusieurs cas ont illustré cette théorie. Pour d'autres auteurs, cette persistance n'aurait aucune signification.

Mais l'antigène Australia est-il seul lié à la contagiosité du sang ? Des expériences faites sur des volontaires permettent d'affirmer que le sang porteur d'antigène Australia véhicule l'agent pathogène : il provoque une hépatite chez plus de la moitié des receveurs, par contre le sang Australia négatif peut, bien que plus rarement, provoquer l'hépatite.

De nombreux auteurs ont effectué des enquêtes rétrospectives qui confirment ces expériences :

- ZUCKERMAN et TAYLOR testent en 1969 un lot de plasma qui avait en 1944 provoqué l'hépatite chez plus de la moitié des receveurs, l'antigène Australia est présent (314).

- SOULIER et Coll. testent en 1969 le sang de donneur qui avait provoqué 5 hépatites cliniques et 2 hépatites biologiques parmi 12 receveurs volontaires pour immunisation anti-RH. Le donneur était bien porteur de l'antigène Au. (269).

- GOCKE et Coll. : Douze malades reçoivent du sang Australia positif, 9 font une hépatite, 69 malades reçoivent du sang Au négatif, 4 seulement font une hépatie. (104).

Par ailleurs des expériences d'immunofluorescence menées par MILLMAN (100) montrent au niveau des hépatocytes des sujets atteints d'hépatites la présence de particules au contact du noyau des cellules. Ces particules réagissent avec l'anticorps anti-Australia marqué. Depuis les travaux de KRUGMAN à WILLOBROOK, on admet que l'antigène Australia est lié au pool sérique MS_2 . Le virus présent dans ce pool sérique est responsable de la plupart des hépatites sériques mais aussi d'un nombre non négligeable d'hépatites épidémiques à incubation longue.

ALMEIDA et WATTERSON (3) proposent un schéma expliquant l'évolution de la virémie Australia au cours de l'hépatite virale. La phase d'incubation est celle où le virus se multiplie dans le sang, on a alors le maximum de chances de le détecter. Apparaît ensuite la phase de réaction immunitaire les complexes antigène-anticorps non dépistables par les réactions d'immunodiffusion se forment, le sérum est alors anti-complémentaire. Alors que le taux

d'antigène libre diminue, s'installent des lésions hépatiques, le virus seul n'est pas nocif pour le foie mais plutôt les complexes antigène-anticorps (ce mode de réaction s'apparenterait au phénomène d'ARTHUS).

Progressivement, l'antigène est neutralisé, des anticorps libres apparaissent, des complexes antigène-anticorps sont éliminés, le parenchyme se restaure.

La dernière phase est celle de la persistance des anticorps chez le malade guéri, ces anticorps pourront disparaître laissant une immunité cellulaire ou bien ils pourront persister par réactivation chez les sujets en contact fréquent avec certains malades, c'est le cas du personnel des centres d'hémodialyse (47).

ANTIGENE AUSTRALIA ET HEPATITES

CHRONIQUES

Bien moins fréquent qu'au cours de l'hépatite aiguë, l'antigène Australia peut cependant être découvert dans les hépatites chroniques persistantes, et agressives. Chez un même malade sa présence peut être intermittente, accompagnée d'une activité anti-complémentaire du sérum. En microscopie électronique, on peut voir des complexes antigéniques.

Pour ALMEIDA, la réaction immune insuffisante est incapable d'éliminer complètement le virus dont la présence prolongée maintient un taux de complexe antigène-anticorps qui lèse continuellement le foie.

Il semble cependant que dans l'hépatite chronique active, l'atteinte virale ne serve que de point de départ à une réaction immunitaire auto-entretenue évoluant pour son propre compte après disparition de l'antigène Australia.

Il est possible aussi que d'autres virus soient responsables d'hépatites subaiguës et chroniques (ZUCKERMAN) (315).

ANTIGENE AUSTRALIA DANS LES AFFECTIONS NON HEPATIQUES

Avant même que ne soient connus les rapports existants entre l'antigène Australia et l'hépatite, BLUMBERG et Coll. insistent sur sa fréquence : 30 % au cours du Mongolisme (31), cette fréquence importante ne se voit que chez les Mongoliens vivant en communauté et cela d'autant plus que la communauté est plus importante.

- 28 % dans les communautés de plus de 1000
- 3 % dans les communautés de 50
- 1 % chez les Mongoliens vivants dans leur famille.

BLUMBERG avait tout d'abord cru pouvoir rattacher l'antigène Australia à la carte chromosomique particulière des Mongoliens et des leucémiques, en fait à la lumière des hypothèses d'ALMEIDA, on peut penser que le

Mongolien a une absence de réactivité immunitaire vis-à-vis du virus, la fréquence de la virémie latente chez lui est alors égale au risque de contagion. Cette insuffisance immunitaire peut être considérée comme congénitale, liée à la maladie génotypique.

Par contre, dans les leucémies et dans le lèpre lépromateuse, la présence d'antigène Australia latent peut être rattachée à l'état morbide : insuffisance immunitaire directe ou provoquée par les cytostatiques dans la leucémie, anergie classique de la lèpre (30), terrain particulier, enfin, des sujets atteints de periartérite noueuse, chez lesquels TREPO et THIVOLET ont détecté l'Antigène Australia chez 6 de leurs 7 malades (P.A.N. confirmées par examen anatomo-pathologique (288)).

ANTIGENE AUSTRALIA CHEZ LE SUJET APPAREMMENT SAIN

Dès la découverte de l'antigène Australia, BLUMBERG et Coll. puis d'autres chercheurs l'on mis en évidence dans différentes populations. Il apparaît ainsi que si les porteurs sains de l'Ag sont rares dans les populations de race blanche (moins de 0,5 %), ils sont plus fréquents dans le sud de l'Europe et au Japon (1 à 2 %) plus fréquents encore dans les populations tropicales (2, 5 et même 20 % chez certains amérindiens). Parmi le personnel des centres de transfusion, on sait que l'incidence de l'hépatite aiguë est plus forte que dans la population moyenne. Les porteurs sains d'antigène y sont également plus fréquents (4 pour 146 personnes au centre national de transfusion sanguine, alors que le taux de virémie latente de la population générale est de 0,5 % seulement).

BLUMBERG avance une théorie génotypique pour expliquer cette tolérance variable de l'antigène Australia, il nomme Au_1 , le gène responsable de la tolérance du virus, le sujet homozygote possédant le génotype récessif Au_1 s'il est contaminé par le virus devient porteur latent de l'antigène Au_1 Australia. Le gène Au_1 empêchant la formation d'anticorps anti- Au remplace l'hépatite aiguë par une virémie latente, le sujet hétérozygote donc non protégé par le gène fait, lui, une hépatite.

Dans les populations où le risque de contamination est important ce gène exercerait un effet sélectif favorable, et sa fréquence tendrait donc à augmenter. C'est ce qui se passe dans les régions tropicales. Au contraire,

dans les régions où le risque de contamination est plus faible (température plus fraîches, plaies cutanées moins fréquentes), l'effet sélectif serait moindre et la fréquence du gène resterait faible.

Intérêts du dépistage des porteurs chroniques

Que le virus de l'hépatite sérique soit ou non l'antigène Australia le recouvrement statistique de leur pouvoir virulent doit les faire considérer comme liés, inséparables, sinon comme identiques.

Contrairement à ce que l'on a longtemps cru les réservoirs de virus ne sont pas les sujets qui ont fait une hépatite aiguë typique, mais plutôt les porteurs chroniques d'antigène, malades atteints d'hépatites chroniques Australia positives et "porteurs sains".

Cette conclusion implique la nécessité de tester de façon systématique tous les prélèvements de sang, qu'ils proviennent de sujets ayant ou non des antécédents d'hépatite afin d'éliminer définitivement du don du sang, les porteurs d'antigène Australia.

La méthode idéale, c'est-à-dire rapide, sensible et maniable reste encore à découvrir, de grands espoirs sont fondés sur l'électro-immuno-diffusion.

TECHNIQUE	HEPATITE H S AIGUE		HEPATITE I H AIGUE		HEPATITE NON CLASSEE		HEPATITE PROLONGEE OU PERSISTANTE CHRONIQUE		HEPATITE CHRONIQUE EVOLUTIVE		CIRRHOSE CRYPTO- GENETIQUE		CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE		AUTRES AFFECTIONS HEPATIQUES CHRONIQUES		REMARQUES	AUTEURS
	Nb de cas	% de +	Nb de cas	% de +	Nb de cas	% de +	Nb de cas	% de +	Nb de cas	% de +	Nb de cas	% de +	Nb de cas	% de +	Nb de cas	% de +		
Double dif- fusion en gélose					48	10%											Tableau sim- plifié	BLUMBERG B.S 1967 (29)
Double dif- fusion en gélose	10	80%	5	0%													2 cas de MNI sont négatifs 0,1% de 2856 donneurs de sang normaux ont l'Antigène Au.	PRINCE A.M. 1968 (217)
Double dif- fusion en gélose					17	29%	26	12%	32	0%	49	2%	39	0%	72	3%	19 hépatites chroniques sont Au ⊖ Les 2 cancers primitifs du foie sont Au ⊕	FOX R.A. et SHERLOCK S. 1969 (88)
Double dif- fusion en gélose									31	10%								GITNICK G.L. 1969 (103)

TECHNIQUE	HEPATITE H S AIGUE		HEPATITE I H AIGUE		HEPATITE NON CLASSEE		HEPATITE PROLONGEE OU PERSISTANTE CHRONIQUE		HEPATITE CHRONIQUE EVOLUTIVE		CIRRHOSE CRYPTO-GENETIQUE		CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE		AUTRES AFFECTIONS HEPATQUES CHRONIQUES		REMARQUES	AUTEURS
	Nb de cas	%	Nb de cas	%	Nb de cas	%	Nb de cas	%	Nb de cas	%	Nb de cas	%	Nb de cas	%	Nb de cas	%		
Double dif-fusion en gélose	41	34%	84	13%											138	0%		LONDON N.T. & BLUMBERG B.S 1969 (156)
Double dif-fusion en gélose					45	44%	22	36%	18	28%	13	0%			153	1%		WRIGHT R. 1969 (312)
Double dif-fusion en gélose	43	49%	12	25%	33	67%	29	38%	24	25%	26	4%	44	0%	178	1%	L'anticorps anti Au n'a été noté dans aucun des cas	WRIGHT R. 1969 (311)
Double dif-fusion en gélose. Fixation du complément			127	0%													Mais présence dans 65% des cas de l'Antigène "E.H.A.A." Cet antigène est absent chez les 2000 témoins testés & 50 viroses diverses	DEL PRETE S. 1970 (61)

TECHNIQUE	HEPATITE H S AIGUE		HEPATITE I H AIGUE		HEPATITE NON CLASSEE		HEPATITE PROLONGEE OU PERSISTANTE CHRONIQUE		HEPATITE CHRONIQUE EVOLUTIVE		CIRRHOSE CRYPTO- GENETIQUE		CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE		AUTRES AFFECTIONS HEPATIQUES CHRONIQUES	REMARQUES	AUTEURS
	Nb de cas	%	Nb de cas	%	Nb de cas	%	Nb de cas	%	Nb de cas	%	Nb de cas	%	Nb de cas	%	Nb de cas		
Double dif- fusion en gélose									49	41%			11	0%	3	L'anticorps anti- ti mitochondrie et l'anticorps anti-nucléaire sont toujours absents dans les cas Au: ⊕	HADSIYANNIS (1970 (115)
double dif- fusion en gélose									24	4%	13	15%				Au microscope électronique on a trouvé des particu- les "paramy- xovirus-like" ou "corona"vi- rus like"	HUNTER J. 1970 (125)

TECHNIQUE	HEPATITE H S AIGUE		HEPATITE I H AIGUE		HEPATITE NON CLASSEE		HEPATITE PROLONGEE OU PERSISTANTE CHRONIQUE		HEPATITE CHRONIQUE EVOLUTIVE		CIRRHOSE CRYPTO-GENETIQUE		CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE		AUTRES AFFECTIONS HEPATIQUES CHRONIQUES		REMARQUES	AUTEURS
	Nb de cas	%	Nb de cas	%	Nb de cas	%	Nb de cas	%	Nb de cas	%	Nb de cas	%	Nb de cas	%	Nb de cas	%		
Double diffusion en gélose	27	52%					5	0%	12	0%	14	0%			27	0%		REINICKE V. 1970 (228)
Double diffusion en gélose																	9% des 466 malades poly-transfusés sont Au ⊕ et 4% ont l'anti-corps anti Au	SOULIER J.P. 1970 (273)
Double diffusion en gélose									23	26%							Aucun malade Au ⊕ ne possède l'anti-corps anti-muscle lisse	WRIGHT R. 1970 (309)
Technique non précisée	30	40%	15	27%	48	29%	16	56%	17	35%							L'anticorps anti muscle lisse est toujours absent dans les cas Au ⊕ sauf ds une hépatite chronique persistante	GATEAU P. et CAROLI J. (1971 (93)

TABLEAU I L'ANTIGENE AUSTRALIA DANS LES MALADIES DU FOIE

TECHNIQUE	HEPATITE H S AIGUE		HEPATITE I H AIGUE		HEPATITE NON CLASSEE		HEPATITE PROLONGEE OU PERSISTANTE CHRONIQUE		HEPATITE CHRONIQUE EVOLUTIVE		CIRRHOSE CRYPTO-GENETIQUE		CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE		AUTRES AFFECTIONS HEPATIQUES CHRONIQUES		REMARQUES	AUTEURS
	Nb de cas	%	Nb de cas	%	Nb de cas	%	Nb de cas	%	Nb de cas	%	Nb de cas	%	Nb de cas	%	Nb de cas	%		
Double diffusion en gélose Immuno-électro-osmophorèse													10	90%			En microscopie électronique, 11(92%) sur 12 C.B.P. possèdent dans le sérum des particules identiques a l'antigène SH. 5 (50%) sur 10 C.B.P. ont l'anticorps anti SH.	KROHN K. et PRINCE A.M. 1970 (140)
Double diffusion en gélose	11	18%	20	0%	6	33%			53	4%					34	0%	Les 34 maladies hépatiques chroniques variées comprennent : C.B.P.; cirrhose éthyl, hémochromatose, cirrhose cryptogénétique et Wilson	MATHEWS J.D. et MACKAY I.R 1970 (174)

ANTICORPS ANTI TISSUS AU COURS

DES HEPATOPATHIES

Ils sont le plus souvent mis en évidence par immunofluorescence indirecte (Anticorps sériques circulants).

A. - ANTICORPS ANTI NUCLEAIRES

Dans le sérum de sujets atteints de L.E.D., on met en évidence toute une série d'anticorps réagissant avec les différents constituants nucléaires de la cellule. Ces anticorps anti nucléaires ont longtemps été considérés comme caractéristiques du Lupus Erythémateux Disséminé. Ils ont depuis été décrits dans d'autres maladies, en particulier, dans les hépatopathies chroniques évolutives.

JOSKE puis MAC-KAY avaient voulu utiliser ce critère pour caractériser l'hépatite lupoïde.

1 - Les antigènes

On procède le plus souvent par technique globale, l'antigène étant alors le noyau entier. Les réactions utilisées sont :

- la fixation du complément,
- la consommation d'antiglobuline
- et surtout l'immunofluorescence indirecte.

On décrit quatre variétés de fluorescence nucléaire :

- Une fluorescence homogène correspondant à l'anticorps anti-nucléoprotéine.
- Une fluorescence périphérique dont la distribution est un accord avec la distribution à la périphérie du noyau, de l'hétérochromatine de la cellule interphase. Elle est due à l'anticorps anti DNA.
- Une fluorescence mouchetée qui relève des anticorps "Sm", et des anticorps réagissant avec l'autre antigène "non Sm".

- Une fluorescence nucléolée qui est exceptionnelle.

Cette dernière technique est la plus couramment employée, elle utilise : des frottis de leucocytes, des frottis de cellules de muqueuse bucale, des coupes d'organes divers, SELIGMAN utilise des coupes de foie de rat.

Des techniques plus sélectives sont de plus en plus utilisées :

- Réaction avec l'acide désoxyribonucléique (DNA)

Pour cette réaction, il y a trois méthodes de mise en évidence :

- Précipitation en milieu liquide ou gélifié,
- Fixation du complément,
- Flocculation des particules de bentonite recouvertes de DNA.

- Réactions avec les désoxyribonucléoprotéines (DNP).

Cette réaction est décelée par la fixation du complément ou l'agglutination de particules de Latex recouvertes de nucléoprotéines. Il s'agit là de deux techniques aisées plus souvent utilisées que l'immunofluorescence sur précipité de nucléoprotéines natives.

- Réactions avec l'histone observées dans certains LED par réactions de fixation du complément.

- Réactions avec l'antigène nucléolaire formé de RNA.

- Réactions avec d'autres constituants nucléaires.

Les substances nucléaires solubles dans des tampons de faible force ionique, impliquées dans cette réaction n'ont pas encore été identifiées, elles résistent à l'action de la ribonucléase et de la trypsine. Certaines d'entre elles sont probablement des glycoprotéines. (Antigène "Sm").

2 - Les anticorps

On s'est beaucoup demandé si les différents facteurs anti-nucléaires étaient ou non des anticorps.

Ceux des facteurs antinucléaires qui ont pu être isolés possèdent bien des propriétés analogues à celles des anticorps.

- Ce sont toujours des immunoglobulines.
- Dans tous les cas où l'étude a été effectuée, on a constaté que

les anticorps anti nucléaires sont capables de réagir avec les constituants des propres cellules du malade.

- S'il s'agit bien d'auto anticorps ceci n'implique en aucune manière une auto antigénicité des différents constituants nucléaires.

3 - Caractères des anticorps

- La substance sérique qui réagit avec le DNA a pu être étudiée quantitativement, elle a été isolée à l'état pur en l'extrayant du précipité spécifique par la désoxyribonucléase.

Elle a toutes les propriétés des gammaglobulines : IgG dans le lupus érythémateux, IgM dans les maladies hépatiques. La nature des groupements de la molécule de DNA avec lesquels réagissent les anticorps du LED a pu être précisée, en particulier, STOLLAR et LEVINE étudiant le pouvoir inhibiteur de divers oligo nucleotides et de diverses bases, sur la réaction entre certains sérums, de lupus et du DNA dénaturé par chauffage, ont montré que tantôt les bases puriques, tantôt les bases pyrimidiques interviennent dans la réaction.

4 - Répartition des anticorps

- Dans les maladies non hépatiques. Il est inutile de souligner leur très grande fréquence chez les malades atteints de LED.

- Dans les maladies hépatiques. Les résultats obtenus sont assez divergents. A cela, il y a deux explications :

. la composition différente des séries de malades testés

. Sur le plan technique, l'utilisation de substrats différents dont le pouvoir révélateur est difficile à normaliser.

FABER (75 a) souligne l'importance de l'antigène utilisé, et suggère l'existence d'anticorps antinucléaires spécifiques d'organe (à l'inverse du lupus érythémateux).

Des anticorps antinucléaires (surtout anti DNA, anti DNP) sont retrouvés dans toutes les affections hépatiques, en particulier les cirrhoses.

NORUP (195) signale une prédominance nette des anticorps dans les hépatopathies chroniques évolutives.

WALKER (302 a) insiste sur la nécessité de ne considérer que les titres supérieurs au 1/20^è. Les taux de positivité dans l'hépatite chronique évolutive, la cirrhose biliaire primitive, sont alors nettement supérieurs à ceux de la cirrhose éthylique (7 %).

Pour FABER (75 a), il existe une corrélation entre le titre d'anticorps et l'évolutivité de la cirrhose.

- Chez les témoins normaux.

Les anticorps antinucléaires ne sont rencontrés que rarement et à un titre faible. PELTIER (2II a, 2II b) souligne cependant la fréquence croissante avec l'âge (16,2 % après 60 ans).

B. - ANTICORPS ANTI CANAL BILIAIRE

Décrit par POPPER en 1961.

1 - L'antigène

N'existe que dans les foies où la prolifération ductulaire est importante, associée à des réactions mésenchymateuses extensives. Il correspond à une substance cytoplasmique PAS + de nature probablement glycoprotéique.

Ne se retrouve que dans les foies pathologiques, cirrhose post nécrotique évolutive, cirrhose biliaire primitive.

2 - Mise en évidence de l'anticorps

- Technique de PARONETTO. Cet auteur utilise en immunofluorescence indirecte des coupes de foie humain pathologique.

- Technique de SCHEIFFARTH (243)

Immunofluorescence directe sur coupe de foie autologue de malades. L'anticorps ne se fixe jamais sur les hépatocytes, il provoque une fluorescence homogène et diffuse du cytoplasme des cellules canalaire biliaires.

3 - Caractère de l'anticorps

C'est un véritable anticorps appartenant à la fraction gammaglobulinique du sérum, il peut fixer le C³, il est spécifique d'organe et d'espèce.

4 - Sa répartition

a) Dans les affections hépatiques :

Selon PARONETTO, il se verrait dans 75 % des cirrhoses biliaires primitives. On le retrouve aussi dans 2/3 des hépatites virales, dans la cirrhose éthylique,... Il ne permet donc pas de faire le diagnostic d'une hépatopathie évolutive.

La présence de l'anticorps ne possède aucune corrélation avec le degré d'évolutivité histologique.

b) Dans les affections extra-hépatiques

Certaines colites ulcéreuses.

17 % des collagénoses

10 % des sujets normaux.

C. - L'ANTICORPS ANTI-CANALICULE BILIAIRE

Décrit par JOHNSON (131) en 1966.

Cet auteur utilisait l'immunofluorescence indirecte.

L'antigène correspondant appartient au pôle biliaire de l'hépatocyte.

Il est spécifique d'organe.

Il est présent dans 40 % des cas d'hépatite chronique évolutive.

Il est absent dans les autres affections hépatiques (JOHNSON (130))

Il paraît accompagner étroitement l'anticorps anti-muscle lisse et l'anticorps anti-glomérule rénal.

La signification de cet anticorps est encore inconnue.

D. - L'ANTICORPS ANTI-GLOMERULE RENAL

Décrit en 1966 par WITTINGHAM (308) qui utilise des coupes de rein de rat soumises à l'immunofluorescence indirecte.

L'antigène correspondant se trouverait au niveau de la membrane

basale des glomérules rénaux et dans le cytoplasme des cellules.

L'anticorps n'est pas spécifique d'espèce mais spécifique d'organe.

Dans la statistique de WITTINGHAM, les 25 cas d'hépatite chronique évolutive qui possèdent l'anticorps anti-muscle lisse ont aussi l'anticorps anti-glomérule rénal.

Comme l'anticorps anti-canalicule biliaire, il est présent dans 47 à 60 % des hépatites chroniques évolutives alors qu'on ne le trouve jamais dans la cirrhose biliaire primitive, les autres hépatopathies, le lupus érythémateux.

Pour WITTINGHAM (308), il aurait une action protectrice des glomérules. C'est ainsi que les hépatites chroniques évolutives ne font pas de néphrites, alors que dans le lupus érythémateux où l'anticorps anti glomérulaire est absent, l'atteinte rénale est fréquente.

E. - L'ANTICORPS ANTI-MUSCLE LISSE (Tableaux I et II)

En 1965, JOHNSON teste en immunofluorescence indirecte des estomacs de rat à l'aide de sérums de biermériens, donc supposés contenir l'anticorps anti-cellule pariétale gastrique.

Il découvre alors une fluorescence de la muscularis mucosae et des autres muscles lisses de l'estomac.

Par la suite DONIACH (68), HADZIYANNIS (115), IRONSIDE (127), LEVY (152), WALKER (302), WITTINGHAM (307) ont essayé de déterminer sa répartition dans les affections hépatiques et extra-hépatiques.

1 - L'antigène

Appartient au cytoplasme de la fibre musculaire lisse, il est soluble dans l'alcool.

WITTINGHAM (307) pense que cet anticorps présente une spécificité de tissu et non d'organe et qu'il doit exister un antigène réactif au niveau du foie. Cet antigène n'a pas encore été mis en évidence.

Les auteurs avaient tout d'abord pensé qu'on ne le trouvait que dans les maladies auto-immunes du foie, en fait DONIACH, et WALKER ont montré

qu'il pouvait exister dans les affections non hépatiques.

2 - L'anticorps

Pour sa mise en évidence, tous les tissus contenant du muscle lisse sont utilisables, on préfère cependant utiliser l'estomac de rat.

On procède par immunofluorescence indirecte en utilisant des coupes à congélation non fixée.

En présence d'anticorps, le cytoplasme des fibres musculaires devient fluorescent. Ainsi sont fluorescents, la média des petits vaisseaux, la muscularis mucosae, la musculuse.

3 - Caractère de l'anticorps.

Il se trouve dans la fraction IgG 7S (IRNSIDE (I27), et ne fixe pas le complément.

C'est bien un auto-anticorps puisque la fraction gammaglobulinique conjuguée à la fluorescéine du sérum d'une jeune femme atteinte d'hépatite lupoïde et de recto colite hémorragique, réagit positivement avec une biopsie de son propre iléon, pratiquée lors de la colectomie. (WITTINGHAM (307)

4 - Répartition de l'anticorps

a) Dans les affections hépatiques

Dans les séries de JOHNSON, IRNSIDE, et WITTINGHAM, l'anticorps anti-muscle lisse semble spécifique de l'hépatite chronique évolutive, puisqu'il est absent dans la cirrhose biliaire primitive et les autres maladies du foie.

Pour DONIACH et WALKER un plus grand nombre de malades ayant été testés, les proportions sont différentes :

- Hépatite chronique évolutive 67 %
- Cirrhose biliaire primitive 50 %
- Cirrhose cryptogénétique 28 %
- Hépatite virale 12 %.

On peut retenir de ces travaux que l'anticorps anti-muscle lisse possède une certaine valeur diagnostique dans les hépatites chroniques.

ANTIGENE	HEPATITE VIRALE AIGUE		HEPATITE CHRONIQUE EVOLUTIVE		CIRRHOSES		CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE		AUTRES MALADIE HEPATIQUES		REMARQUES	AUTEURS
	Nb de cas	% de +	Nb de cas	% de +	Nb de cas	% de +	Nb de cas	% de +	Nb de cas	% de +		
Muscle lisse (estomac de rat)			53	62 %			6	0 %				WHITTINGHAM S. et MACKAY 1966 (308)
Muscle lisse (estomac de rat)	6	0 %	53	68 %	16	0 %	6	0 %	16	6 %		WHITTINGHAM S. et MACKAY 1966 (307)
Muscle lisse (estomac)							23	30 %				HADZIYANNIS S. 1970 (115)

ANTIGENE	HEPATITE VIRALE AIGUE		HEPATITE CHRONIQUE EVOLUTIVE		CIRRHOSES		CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE		AUTRES MALADIES HEPATIQUES		REMARQUES	AUTEURS
	Nb de cas	% de +	Nb de cas	% de +	Nb de cas	% de +	Nb de cas	% de +	Nb de cas	% de +		
Muscle lisse (estomac de rat)			10	80 %	6	50 %			5	0 %	Les 6 cirrroses sont des H.C.E. possibles. Les 16 maladies du collagène sont des L.E.D.	JOHNSON G.D. 1966 (131)
Muscle lisse (estomac et reins humains)	12	8 %	71	40 %	13	0 %	40	50 %	20	0 %	Les 71 H.C.E. comprennent en fait = 39 H.C.E. (67% de +) et 32 cirrroses cryptogénétiques (28% de +) Les 10 cas de L.E.D. sont -	DONIACH D. 1966 (68) Walker J.G. 1967 (302)
Muscle lisse (estomac humain et de rat)			4	100%							L'anticorps anti-muscle lisse est une IgG (7S)	IRONSIDE P.N.J. 1966 (127)

b) Dans les maladies non hépatiques

Il est trouvé dans un grand nombre de polyarthrites rhumatoïdes, jamais dans le lupus érythémateux.

Pour certains, ce caractère permettrait de séparer totalement le lupus et "l'hépatite lupoïde".

c) Chez les témoins normaux

L'anticorps n'a jamais été retrouvé.

En conclusion :

Bien que non spécifique de l'hépatite chronique active, l'anticorps anti-muscle lisse permettrait, au sein des affections hépatiques chroniques, d'isoler le groupe des hépatopathies chroniques évolutives.

F. - L'ANTICORPS ANTI-MITOCHONDRIE (Tableau III, IV, V)

Découvert dans le sérum de malades atteints de cirrhose biliaire primitive, il semble avoir une grande valeur diagnostique. Les premières publications ont été faites en 1965 par les auteurs anglais : WALKER, DONIACH, ROITT, SHERLOCK (302).

1 - L'antigène

C'est DONIACH et Coll. qui, par ultra centrifugation différentielle de foies de rat frais, ont montré la localisation mitochondriale de l'antigène.

Ils ont utilisé 3 fractions subcellulaires, mitochondries, lysosomes, microsomes, qu'ils ont testées avec le sérum standard de cirrhose biliaire primitive, le titre en anticorps du sérum étant connu.

L'activité maximum de fixation du complément a été notée dans la fraction mitochondriale. L'immunofluorescence et l'histo-enzymologie ont confirmé cette notion.

Selon DONIACH et Coll. (67) l'antigène serait une lipoprotéine. Il est détruit par les phospholipases et les solvants des graisses. Il représenterait un enzyme de la portion inter-crête de la membrane mitochondriale interne, appartenant au système de transport de substrats ou d'ions dans la matrice. Cela expliquerait la plus grande fréquence de l'antigène dans les

organes où les mitochondries ont des crêtes plus développées :

- Tubules distaux du rein,
- Cellules des canaux salivaires
- Cellules bordantes gastriques
- Cellules oncophiles thyroïdiennes
- Cellules de la glande mammaire
- Cellules du muscle cardiaque.

Il est à noter que les hépatocytes, les cellules thyroïdiennes, surrénaliennes, pancréatiques, qui ont des mitochondries à crêtes plus petites contiennent moins d'antigène.

2 - L'anticorps

On utilise simultanément deux techniques :

- Immunofluorescence indirecte :

Les organes les plus sensibles sont le rein et l'estomac humain, le rein de rat est cependant plus commode.

- La réaction de fixation du complément :

A l'avantage de définir un titre précis d'anticorps. On utilise des homogénats de foie et de rein de rat, de muqueuse gastrique et de thyroïde.

Cet anticorps n'a aucune spécificité d'organe ou d'espèce. Il fixe le complément et peut appartenir aux trois classes d'immunoglobulines.

3 - Répartition

- Dans les hépatopathies

L'anticorps anti mitochondrie semble prendre toute sa valeur dans le diagnostic des lésions chroniques par cholestase, un titre élevé d'anticorps étant pathognomonique de la cirrhose biliaire primitive.

C'est ce que montre le tableau suivant emprunté à DONIACH.

TABLEAU III

DIAGNOSTIC	Sérums Testés	Cas positifs
Cirrhose biliaire primitive	213	187 (88 %)
Obstruction de la voie biliaire principale, dont 16 cas de cirrhose biliaire secondaire	253	2 (0,8 %)
Cholestase et colite ulcéreuse	12	0
Ictère médicamenteux	48	8 (16,6 %)
Hépatite virale	105	4 (3,8 %)

- Dans les cirrhoses

1) Cirrhose biliaire primitive

Sa fréquence est de 79 à 94 % selon les auteurs, ces variations sont dues vraisemblablement aux différences de techniques.

En fixation du complément, son taux qui varie de quelques traces à 1/6000^e n'a aucun parallélisme avec :

- La durée de l'affection
- l'intensité de l'ictère
- le stade histologique

et n'est pas modifié par la corticothérapie ou les immuno-suppresseurs

2) Hépatites chroniques évolutives

Les résultats positifs sont beaucoup plus dispersés (de 0 à 80 %). Cela s'explique par les différences de définitions et

de classification clinique, mais aussi par la grande richesse du sérum en anticorps différents.

3) Cirrhose cryptogénétique

Le titre d'anticorps serait parallèle à l'élévation des phosphatases alcalines. Il existe d'ailleurs des signes histologiques évocateurs de cirrhose biliaire primitive (DONIACH (68)).

4) Cirrhose d'autres origines

L'anticorps est absent dans la cirrhose éthylique, l'hémochromatose, la cirrhose biliaire secondaire.

- Dans les hépatites virales et médicamenteuses :

L'anticorps s'il est présent, l'est à un titre faible et labile.

- Au cours de l'ictère de la grossesse :

Il est absent.

- EN DEHORS DES MALADIES HEPATIQUES,

L'anticorps anti mitochondrie n'est pratiquement retrouvé que dans le lupus érythémateux et dans les autres collagénoses.

DONIACH (71) le trouve avec une fréquence de 1 % mais sur 35 malades, 9 auraient une atteinte hépatique biologique ou histologique.

- CHEZ LES TEMOINS NORMAUX,

L'anticorps anti mitochondrie est extrêmement rare.

ANTICORPS ANTI-MITOCHONDRIE = RESULTATS DES REACTIONS D'IMMUNOFLUORESCENCE

ANTIGENE	HEPATITE VIRALE AIGUE		HEPATITE CHRONIQUE EVOLUTIVE		CIRRHOSES		CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE		AUTRES MALADIES HEPATIQUES		MALADIES DIVERSES		MALADIES DU COLLAGENE		TEMOINS NORMAUX		REMARQUES	AUTEURS
	Nb de cas	% de +	Nb de cas	% de +	Nb de cas	% de +	Nb de cas	% de +	Nb de cas	% de +	Nb de cas	% de +	Nb de cas	% de +	Nb de cas	% de +		
Mitochondries (foie humain ou animal)	17	0%									200	14%			50	0%	Les 200 maladies diverses comprennent 100 M.N.I. et 100 tonsillites aiguës	ELLING P. et FABER V. 1968 (73a)
Mitochondries			2	0%													Il s'agit de 2 H.C.E. associées à une collite ulcéreuse	LEBACQ E. 1969 (147)
Mitochondries (estomac de rat)	20	0%							16	69%							Les 16 maladies hépatiques variées sont des ictères médicamenteux	RODRIGUEZ M. 1969 (234)
Mitochondries (estomac, thyroïde et rein humains)							31	87%										HADZIYANNIS S. 1970 (115)

TABLEAU IV (Suite)

ANTICORPS ANTI-MITOCHONDRIE = RESULTATS DES REACTIONS D'IMMUNOFLOUORESCENCE

ANTIGENE	HEPATITE VIRALE AIGUE		HEPATITE CHRONIQUE EVOLUTIVE		CIRRHOSES		CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE		AUTRES MALADIES HEPATIQUES		MALADIES DIVERSES		MALADIES DU COLLAGENE		TEMOINS NORMAUX		REMARQUES	AUTEURS
	Nb de cas	% de +	Nb de cas	% de +	Nb de cas	% de +	Nb de cas	% de +	Nb de cas	% de +	Nb de cas	% de +	Nb de cas	% de +	Nb de cas	% de +		
Mitochondries (thyroïde, estomac humain, rein animal)	4	0%					32	100%	29	0%							L'antigène n'est pas spécifique d'organes ni d'espèce	WALKER J.G. et DONIACH D. (1965) (302)
Mitochondries (thyroïde, estomac et rein humains)	25	4%	75	29%	14	0%	41	98%	45	11%	667	2%	132	14%			Les 75 H.C.E. comprennent en fait = 43 H.C.E. vraies et 32 cirrhoses cryptogénétiques	DONIACH D. et SHERLOCK S. 1966 (68)
Mitochondries (rein de rat)	25	0%	4	0%	47	6%	30	87%	103	0%	42	0%	40	2%	184	0,5%		GOUDIE R.B. 1966 (108)
Mitochondries (rein de rat)			10	60%	6	0%			5	20%							Les 6 cirrhoses sont des H.C.E. possibles	JOHNSON G.D. 1966 (131)

ANTIGENE	HEPATITE VIRALE AIGUE		HEPATITE CHRONIQUE EVOLUTIVE		CIRRHOSES		CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE		AUTRES MALADIES HEPATIQUES		MALADIES DIVERSES		MALADIE DU COLLAGENE		TEMDS NORMAUX		REMARQUES	AUTEURS
	Nb de CAS	% de +	Nb de cas	% de +	Nb de cas	% de +	Nb de cas	% de +	Nb de cas	% de +	Nb de cas	% de +	Nb de cas	% de +	Nb de cas	% de +		
Mitochondries (estomac et rein de rat)			53	0%			6	100%					20	0%			Il s'agit de 20 L.E.D.	WHITTINGHAM S. et MACKAY I.R. 1966 (308)
Mitochondries (rein de rat)	23	0%	6	33%	75	3%	30	83%	127	1%			41	0%				KANTOR S. et KLATSKIN G. (1967 (134)
Mitochondries (thyroïde, estomac, sous-maxillaire humaines ou animales	6	16%	15	80%	8	0%	53	79%	11	0%	17	0%	7	14%	25	0%	L'antigène n'est pas spécifique. d'organe ni d'espèce	PARONETTO F. 1967 (209)
Mitochondries (thyroïde, estomac et rein humains)	50	6%	115	24%	25	0%	94	94%	86	7%	667	2%	132	14%			Les 115 H.C.E. comprennent en fait = 60 H.CE et 50 cyrrhoses cryptogénétique 2 des 5 hépatites médicamenteuses sont positives	WALKER J.G. et DONIACH D. 1967 (302)

R A P P E L C L I N I Q U E , B I O L O G I Q U E E T

A N A T O M O P A T H O L O G I Q U E

A. - HEPATITE VIRALE

L'hépatite virale a été individualisée bien avant la guerre de Sécession, et s'est manifestée principalement durant la guerre 14-18, la guerre 39-45, les campagnes de Corée et plus récemment d'Algérie.

La distinction entre hépatite épidémique et hépatite d'inoculation ne date que de la dernière guerre.

L'isolement de l'antigène Australia marque une étape fondamentale intéressant l'étiologie, et l'épidémiologie de la maladie.

1 - Aspect clinique

La maladie débute dans 15 à 20 % des cas par un embarras gastrique fébrile, accompagné d'asthénie intense. Il y a oligurie, l'enquête épidémiologique retrouve des cas sporadiques d'ictère dans l'entourage, ou bien la notion d'injection parentérale 2 ou 3 mois auparavant. L'ictère franc, généralisé, modéré survient au bout de 4 à 8 jours, et s'accompagne très inconstamment d'un prurit plus ou moins marqué. Les urines rares sont très foncées, les selles ne sont pas totalement décolorées, l'asthénie persiste ainsi qu'un discret décalage thermique. Le foie reste sensible à la palpation appuyée, la rate est plus souvent percutable que palpable.

Le début peut être moins typique : douleurs sous costales droites simulant la colique hépatique précédant de peu l'ictère. Une polyarthrite inflammatoire ou un syndrome uréthro-conjonctivo-synovial peuvent précéder de 3 semaines l'ictère, quand ce n'est pas un syndrome de Guillain-Barré, une péricardite ou un syndrome appendiculaire qui égarent pendant une semaine le diagnostic.

Une débacle polyûrique annonce vers le 20^e jour la guérison, l'ictère décroît alors et disparaît en moyenne en 4 semaines. L'asthénie

peut persister longtemps et la guérison est affirmée sur la normalisation de la clearance de la BSP et la disparition des signes de cytolyse.

Cette évolution peut ne pas être aussi heureuse :

- Atrophie jaune aiguë du foie
- Hépatite aggravée
- Atrophie subaiguë du foie
- Hépatite prolongée simple
- Hépatite chronique persistante.

2 - Aspect biologique

Il existe une rétention de la bilirubine libre et de la bilirubine monoglycuro conjuguée, une rétention des sels biliaires.

Un abaissement du taux des substances synthétisées par le foie.

Une diminution importante de la clearance de la BSP.

Un syndrome de cytolyse précoce et important pouvant atteindre son maximum plusieurs jours avant l'apparition de l'ictère, disparaissant en moyenne en 3 à 6 semaines.

Le protidogramme montre une élévation fréquente des gammaglobulines (IgG et IgM surtout).

La vitesse de sédimentation qui peut être très augmentée, ne dépasse pas le plus souvent 30 mm à la première heure.

3 - Aspect anatomo pathologique

En laparoscopie, le foie, d'abord rouge devient clair et blanchâtre à partir du 2^e septenaire.

En microscopie optique, on trouve une dégénérescence acidophile des hépatocytes, des aspects de dégénérescence clarifiante ou de dégénérescence ballonisante, des lésions inflammatoires, des espaces Portes avec infiltration mononucléée cantonnée autour du canalicule biliaire ou généralisée à tout l'espace Porte. Dans la forme aiguë bénigne, cette infiltration ne franchit pas la première couche de cellules bordant l'espace Porte.

Les capillicules biliaires encombrés par des bouchons biliaires peuvent devenir visibles, les cellules de Küpffer peuvent aussi s'infiltrer de bile. La fibrose enfin reste très modérée.

B. - HEPATITE CHRONIQUE EVOLUTIVE

Sa définition est encore difficile à préciser, on admet le plus souvent celle de GRANJON : "Affection hépatique grave, douée d'une potentialité cirrhogène, dont l'origine peut relever d'affections hépatiques diverses dont la chronicité et l'évolutivité sont essentiellement déterminée sur des critères histologiques (fibrose sans remaniements architecturaux, infiltration lympho plasmocytaire, aspects nombreux de nécrose morcellante) plus rarement sur des critères cliniques et biologiques, dont la pathogénie semble impliquer des phénomènes auto-immunitaires responsables sinon de son déclenchement, du moins de son entretien."

1 - Aspect clinique

Affection qui peut survenir à tout âge, prédominant chez la femme (80 %) affectant fréquemment les sujets jeunes (50 % des malades ont entre 10 et 30 ans).

Le début de la maladie est le plus souvent progressif, se manifestant soit par des signes variables et isolés n'intéressant pas la sphère hépatique, soit par une hépato splénomégalie associée à un ictère, de la fièvre, des arthralgies, des angiomes stellaires, une aménorrhée.

Plus rarement, le début est brutal, évoquant l'hépatite virale aiguë dont les signes cliniques et biologiques persistent plusieurs mois, mais avec des variations souvent accusées.

L'évolution se fait par poussées, avec recrudescence de l'ictère qui s'aggrave et prend une allure choléstatique, le foie et la rate augmente de volume, la fièvre s'élève. Ces poussées peuvent se compliquer d'ascite et de coma hépatique parfois réversibles.

Au bout de 3 ans en moyenne, la maladie est devenue "inactive", et le tableau classique de cirrhose s'est complété avec hypertension portale et ascite.

2 - Aspect biologique

Les signes principaux attestent l'état inflammatoire évolutif

- VS supérieure à 80 mm à la première heure,
- Hyperprotidémie
- Positivité des tests de floculation et du test de SIA.

Plus spécifique serait l'hypergammaglobulinémie, prenant parfois l'allure électrophorétique d'un pic myélomateux, un bloc Gamma peut cependant être noté.

Par ailleurs, l'hypertransaminasémie suit les poussées de la maladie de même que l'hypersidérémie.

Les signes de cholestase sont parfois marqués.

Ces signes d'évolutivité peuvent disparaître sous l'action du traitement corticoïde et immunosuppresseur. Ils disparaissent également à la phase tardive de la maladie où seuls persistent les signes de cirrhose.

3 - Aspect anatomo pathologique

DESMET (62 a) et l'école de Louvain proposent une classification anatomopathologique des hépatites chroniques dans laquelle l'hépatite chronique agressive se subdivise en variété A d'agressivité modérée, et B d'agressivité prononcée.

Par ailleurs, la classification qu'il propose ne désigne plus des maladies séparées, mais plutôt des processus pathologiques dont la limite n'est pas nette.

Voici selon J. de GROOTE comment s'expriment ces groupes nosologiques.

Hép. Chroniques	Hép. C. Persistante	Hép. C. Aggressive Variété A. Variété B.
Portite. (triadite)	+	+ ++
Periportite	-	+ ++
Piece Meal Nécrosis	-	+ ++
Fibrose	-	+ ++
Architecture lobulaire	N	Perturbée (mais sans nodules)
Restauration	Habituelle	Progression fréquente vers la cirrhose (parfois vers le cancer primitif)

C. - CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE

C'est HANOT qui le premier décrivit en 1875 cette maladie. Si la symptomatologie s'est enrichie l'étiologie de cette affection est toujours inconnue.

1 - Aspect clinique

C'est une affection qui atteint le plus souvent la femme que l'homme.

Le début est le plus souvent insidieux, marqué par un prurit qui peut précéder de plusieurs années l'apparition de l'ictère.

D'autres fois, c'est une atteinte de l'état général, une hémorragie digestive ou une mélanodermie qui marqueront l'entrée dans la maladie.

L'ictère est de type cholestatique accompagné d'un prurit intense, le foie est très volumineux, accompagné d'une splénomégalie. Xanthomes et Xanthelasma associés à des troubles de l'absorption intestinale.

L'état général est bien conservé, la fièvre absente.

Les signes cliniques de cirrhose avec hypertension portale deviennent apparents au stade tardif. La mort survient en 5 à 7 ans.

Le diagnostic différentiel est souvent difficile :

- Ictère médicamenteux cholestatique ?
- Péricholangite associée à la colite ulcéreuse ?
- Cirrhose post nécrotique cholestatique ?
- Cirrhose biliaire secondaire enfin.

Le traitement est encore symptomatique :

- Immunosuppresseurs
- Corticothérapie
- Vitaminothérapie
- Cholestyramine contre le prurit.

2 - Aspect biologique

- Signes d'inflammation non spécifiques.
 - Vitesse de sédimentation accélérée,
 - Hyperprotidémie,
 - Hypergammaglobulinémie.

- Sur le plan hépatique, des signes nets de cholestase avec taux élevés persistant des phosphatases alcalines. La BSP est considérablement retenue, le taux de prothrombine diminué traduit la malarbsorbction de la vit. K. Elévation du cholestérol et de la lipémie.

3 - Aspect anatomopathologique

La lésion initiale est une atteinte des canaux biliaires septaux et intralobulaires, c'est pourquoi RUBIN et Coll. ont proposé de donner à la cirrhose biliaire primitive le nom de cholangite chronique destructive non suppurative.

L'évolution histologique de l'affection se fait en 4 stades

- Le stade 1 de cholangite est caractérisé par la présence d'un manchon inflammatoire autour des canaux septaux dont la paroi est altérée ou détruite. Dans les espaces portes on peut trouver des granulomes.

La cholestase est inconstante.

- Au stade 2, on note :

- une raréfaction des canaux
- une prolifération ductulaire
- des septas fibreux dans les lobules.

- Au stade 3, ou stade de précirrhose

Les canaux sont très rares, des cicatrices fibreuses remplacent les canaux qui ont été détruits.

La cholestase est importante.

- Au stade 4,

La cirrhose nodulaire est constituée, le diagnostic de cirrhose biliaire primitive est alors difficile à établir.

E T U D E C L I N I Q U E

Nous rapportons ici le résultat des investigations systématiques entreprises au Pavillon A Gastro-Entérologie de Grenoble.

Depuis 1969 l'Ag Au et les anticorps anti-tissulaires sont recherchés dans ce service chez les malades atteints d'hépatites virales aiguës et chroniques, de cirrhoses biliaires primitives. Parallèlement un groupe de 29 témoins a été exploré.

Pour plus de clarté, nous avons préféré résumer nos observations sous forme de tableaux, ne reprenant que certaines d'entre elles par la suite.

OBSERVATIONS	AGE	SEXE	NBRE JOURS APRES DEBUT ICTERE	BILIRUB TOTALE mg/l	SGPT A L'EN- TREE	SGPT mU AU MOMENT DU DOSAGE DE 1'AU (1)	ANTIGENE AU (1)	TECHNIQUE	A.M.L.	TYPE DE L'HEPATITE
1 LA...M	23	F	12	25,5	3000	1130	+	E I D		SH
2 RO...E	46	M	28	39	1200	170	+	E I D	++	SH
3 RO...C	38	F	112	9	2500	27	-	E I D	-	SH
4 FA...M	22	M	50	22,5	3200	1285	-	I D	-	IH
5 MI...M	38	M	150	14		220	- +	I D E I D	-	IH
6 GU...E	16	F	18	7,8	1200	172	+	E I D		IH Anictérique
7 RE...C	21	F	29 81.	56 10	1500 2000	550 51	+	E I D E I D		SH
8 FA...C	65	F	82	11	2200	41	-	E I D		IH
9 BA...M	57	F	15	101	1100	88	+	E I D		IH
10 GR...F	66	F	84	23,5	2200	33	+	I D	-	IH
11 SC...N	52	M	5	142	1900	1600	+	I D	-	SH

HEPATITES VIRALES AIGUES - TABLEAU V

OBSERVATIONS	AGE	SEXE	NBRE JOURS APRES DEBUT ICTERE	BILIRUB TOTALE mg/l	SGPT A L'EN- TREE	SGPT mU AU MOMENT DU DOSAGE DE 1'AU (1)	ANTIGENE AU (1) +	TECHNIQUE	A.M.L.	TYPE DE 1'HEPATITE
12 PE...J	60	F	8	57	1550	880	-	I D	-	SH
13 CA...M	39	F	24	58	2300	133	-	I D	-	IH
14 OZ...P	24	M	29	57	2000	338	-	I D	-	Hépatite Mono- nucléose infect.
15 BE...A	55	M	27	100	1900	734	-	I D	-	SH _T
16 DA...G	45	F	24	6,5	900	430	-	I D	-	IH anictérique
17 MA...L	71	F	20	154	1540	625	+19,4	I D	++	SH grave subaigue avec anticorps AU+ anticorps AML+
18 DE...A	21	F	4	78	2500	2150	+13,8 - 1,9	E I D E I D		Hépatite indéterm.
19 SA...J	74	F	30	144	2350	1700	-	I D	+	IH grave
20 NI...O	33	F	15	22	1730	950	-	I D	-	SH _T (IH 2 ans auparavant)
21 GA...I	25	M	9	58	2000	580	-	I D		M N I
22 LA...A	54	F	3	118	2200	1190	-	I D	+	SH Bénigne

Observations	Age	Sexe	Nbre jours après début de l'ictère.	Bilirub. totale mg/l	SGPT à l'entrée	SGPT mUI au moment du dosage de l'Au(1)	Ag Au(1)	Tech- nique	AML	Type de l' hépatite.
23 DA...L	46	F	26	97		430	-	EID	-	Hép. anictérique HAV (IH)
24 MA...L	71	F	16	183		490	-	EID	-5.8.71 +8.5.71	HAV (SH) grave.
25 GI...R	52	F	30	130		360	-	EID	-	Hépatite cholestati- que. HP (IH)
26 AM...S	56	F	17	180		527	-	EID	-	Hépatite cholestati- que. HP (IH)
27 CA...E	68	F	18	225	760	430	-	EID	-	Hépatite cholestati- que. HP (IH)
28 SO...B	18	F	5	55	2530	2530	-	EID	+++ /100	HAV (IV)
29 SE...J	30	F	15	25	458	458	-	EID	-	Hépatite incertaine HAV (IH)
30 BE...A	32	F	2	45	67	67	-	EID	-26.1 ++26.3	Hépatite cholestati- que. (IH)
31 LA...A	33	F	20	118	2370	146	-	EID	-	HAV (IH)
32 GA...JL	26	M	15	59	580	58	-	EID	-	HAV (IH)
33 AM...S	56	F	1	128	166	166	-	EID	-	Hépatite cholestati- que HP (IH)

Observations	Age	Sexe	Nbre de jours après début ictère	Bilirub. totale mg/l	SGPT & l'entrée	SGPT mUI au moment du dosage de l'Au(1)	Ag Au(1)	Tech-nique.	AML	Type de l'Hépatite.
34 BE...MC	43	F	1	52,5	710	710	-	EID	+++12.2 +++22.2 -1.3.72	HAV (SH)
35 JA...V	36	F	4	36	730	730	-	EID	-	HAV (SH)
36 CH...S	52	F	14	34	2920	3200	-	EID	++>1/100	HAV (SH)
37 BE...S	40	M	1	136	3000	3000	+++	EID	+++	HAV (SH)
38 RI...E	45	F	14	172	685	685 1145	- -	EID EID	+++ -	Hépatite à rechute HAV
39 BL...M	28	M	10	102	2300	2300	-	EID	-	HAV (IH)
40 DE...A	21	F	15	78	2150	20	-	EID	+++ -	HAV (IH)
41 ST...F	66	M	60	177	420	21	-	EID	+++ -	HAV (SH)
42 MO...R	28	M	7	75	2720	2720	+ -	EID	+++ -	HAV (SH)
43 BO...JM	17	M	11	64	1250	1250	-	EID	+ -	HAV (IH)

HEPATITES VIRALES AIGUES - TABLEAU V

Observations	Age	Sexe	Nbre de jours après début ictère	Bilibub. totale mg/l	SGPT à l'entrée	SGPT mUI au moment du dosage de l'Au(1)	Ag Au(1)	Technique	AML	Type de l' Hépatite.
44 SA...J	74	F	30	144	1700	56	-	EID	++	Hépatite SH cholestatique
45 MO...M	72	F	12	70	430	430	++ -	EID	++ -	HAV (SH)
46 MI..MJ	33	F	15	22		950	-	EID	-	HAV (IH) (SH en 70)
47 FI...L	66	M	20	323		169	-	EID	-	Hépatite cholestatique (IH)

HAV: Hépatite aigüe virale.

SH: Hépatite sérique.

IH: Hépatite infectieuse.

HP: Hépatite prolongée.

EID: Electro-Immunodiffusion.

COMMENTAIRES

1.- HEPATITES AIGUES

Dans ce domaine notre étude a porté sur 47 cas.

Deux techniques ont été utilisées pour la recherche de l'Ag Au :
l'électroimmunodiffusion
et l'immunodiffusion d'Ouchterlony.

Répartition des cas. Dans ces 47 observations nous avons relevé :
21 hépatites sériques, 2 mononucléoses infectieuses et 24 hépatites infectieuses probables. Sur ces 10 dernières hépatites, 3 sont anictériques.

Nous avons enregistré au total 13 positivités de l'antigène Australia.
8 dans des hépatites sériques SH
4 dans des hépatites infectieuses IH
Une des hépatites infectieuses anictériques a été trouvée Au (+).

Ces 47 cas sont insuffisants pour établir une statistique, nous nous contenterons de remarquer que sur cette série les hépatites sériques sont plus souvent Au + que les hépatites infectieuses. (Tableaux IX à XIII).

Variété d'hépatites : Chez ces malades la variété de l'hépatite a été établie sur des critères précis.

- Transfusion et injections parentérales moins de 4 mois avant le début de l'ictère pour les hépatites sériques.
- Contexte épidémique certain pour les hépatites infectieuses.
- Les hépatites indéterminées sont celles que l'on ne peut rattacher à aucune des catégories précédentes.

A quel moment de l'évolution, l'Antigène Au a-t-il été positif ?
Pour nos 47 malades, la date de la recherche de l'antigène Australia par rapport au début de la maladie a été très variable. Voici comment se répartissent ces 47 cas.

Du 1er au 15è jour, nous avons testé 18 malades dont 8 sont Au (+).
Du 15è au 30è jour, nous en avons testé 20, trois ont été Au (+).
Du 30è au 150è jour, nous avons testé 9 malades, 2 ont été Au (+).

Tableau XIII.

Il semble donc que dans les formes aiguës à évolution brève, l'antigène soit retrouvé au tout début de la maladie, alors que dans les formes plus

rares à évolution traînante, l'antigène soit trouvé positif de façon significative même assez tardivement.

Pour GOCKE et KAVEY l'antigène Au serait retrouvé dans plus de 80 % des cas d'hépatites si les prélèvements sont faits dans les 12 premiers jours.

DEL PRETE et coll. (60) étudiant les sérums de 87 sujets atteints d'hépatites aiguës, à différents moments de l'évolution retrouvent :

93 % d'Au (+) dans les 14 premiers jours

60 % d'Au (+) du 14^e au 21^e jour

44,5 % après le 21^e jour.

Toujours à ce sujet, insistons sur les observations 2 et 7 :

- M. RO...E., chez lequel l'Ag a été trouvé au 28^e jour de la maladie alors que la réaction s'est négativée 3 mois plus tard. Parallèlement à cette évolution, la bilirubine passe de 39 à 9 mg/l et les transaminases régressent de 170 mUI à 27.

- Dans l'observation 7 de Mme RE... C., on retrouve la même évolution satisfaisante de la fonction hépatique lorsque l'antigène Au disparaît du sérum.

Trois autres observations méritent d'être discutées :

- L'observation 13 qui concerne une hépatite vraisemblable mais d'origine indéterminée, avec un subictère passager, des signes biologiques, inflammatoires relativement discrets, survenue chez une infirmière qui avait soigné 2 mois plus tôt une malade atteinte d'hépatite sérique.

- L'observation 14 et l'observation 21 en relation avec un syndrome mononucléosique. La réaction de Paul et Bunnell a été positive seulement chez M. OZ...

Dans ces 3 cas, l'antigène Au et les anticorps anti-tissulaires ont été négatifs.

HEPATITES AIGUES - TABLEAU VIII

FREQUENCE DE L'AG AU COURS DES FORMES COMMUNES ET GRAVES DES
HEPATITES AIGUES AVEC ANTECEDENT D'INOCULATION

	Nombre	Ag Au (+)	%
Formes communes	19	9	17 %
Formes graves	2	1	60 %
TOTAL	21	10	52 %

HEPATITES AIGUES - TABLEAU IX

REPARTITION EN FONCTION DU SEXE AU COURS DES FORMES COMMUNES
ET GRAVES DES HEPATITES AIGUES AVEC ANTECEDENT D'INOCULATION

		Ag Au (+)	Ag Au (-)
Formes communes	H.....	4	12
	F.....	4	9
Formes graves	H.....	0	0
	F.....	1	1
Groupe	H.....	4	2
	F.....	5	10

HEPATITES AIGUES - TABLEAU X

FREQUENCE DE L'Ag Au AU COURS DES HEPATITES AVEC ANTECEDENT
D'INOCULATION

	Nombre	Ag Au (+)	%
Post transfusionnel	9	3	30 %
Post injection	12	6	50 %
TOTAL	21	9	42 %

HEPATITES AIGUES - TABLEAU XI

FREQUENCE DE L'Ag Au AU COURS DES FORMES COMMUNES ET GRAVES DES
HEPATITES AIGUES SANS ANTECEDENT D'INOCULATION

	Nombre	Ag Au (+)	%
Formes communes	26	4	15 %
Formes graves	1	0	
TOTAL	27	4	15 %

HEPATITES AIGUES - TABLEAU XII

REPARTITION DE L'Ag Au EN FONCTION DU SEXE AU COURS DES
HEPATITES AIGUES SANS ANTECEDENT D'INOCULATION.

<u>FORMES.</u> <u>ANTIGENE.</u>		Formes communes	Formes graves	Groupes
Ag Au (+)	H.....	1	0	1
	F.....	3	0	3
Ag Au (-)	H.....	6	0	6
	F.....	13	1	14

TABLEAU XIII

Résultats en fonction du délai écoulé avant le prélèvement

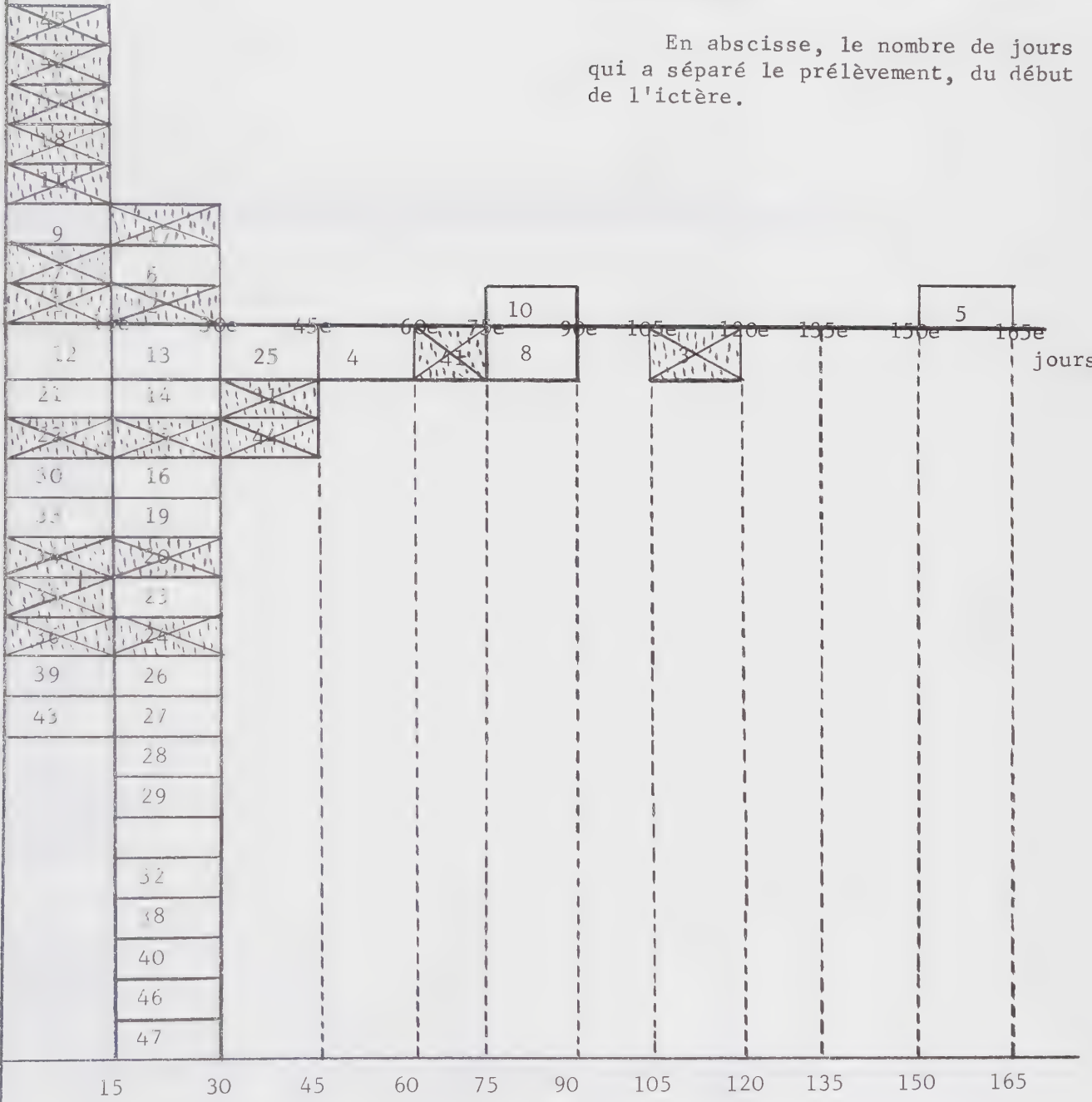
Chaque cas est figuré par un petit rectangle, et porte le numéro de référence qui permet de le retrouver sur le tableau VII.

Les hépatites SH sont marquées par un 

En abscisse, le nombre de jours qui a séparé le prélèvement, du début de l'ictère.

AgAu (+)

AgAu (-)



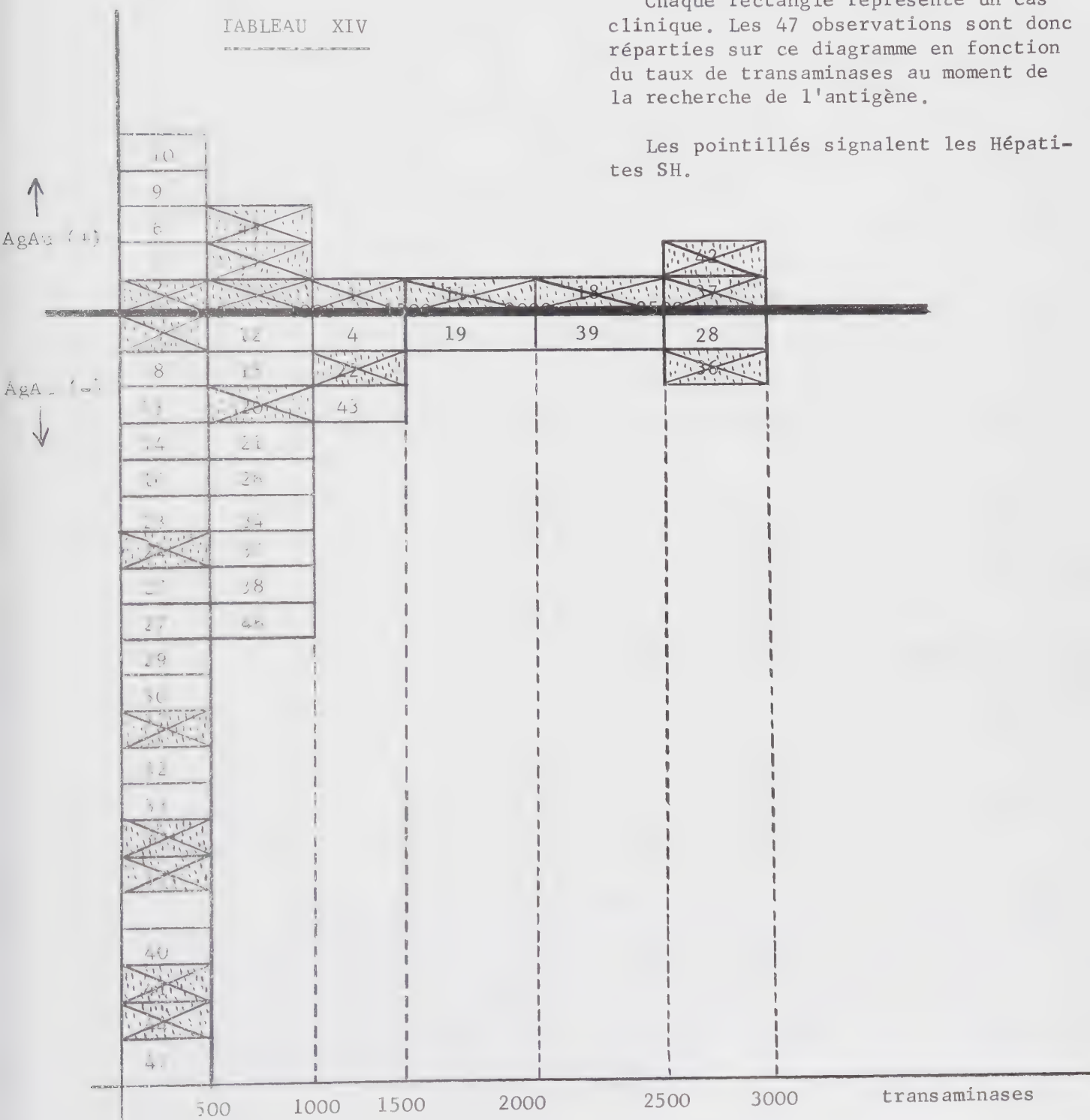
Relation Antigène Au et variation des transaminases

Le jour du prélèvement destiné à rechercher l'antigène, nous avons dosé les transaminases SGPT (N 15 mU/ml) les résultats sont portés sur un diagramme.

TABLEAU XIV

Chaque rectangle représente un cas clinique. Les 47 observations sont donc réparties sur ce diagramme en fonction du taux de transaminases au moment de la recherche de l'antigène.

Les pointillés signalent les Hépatites SH.



La positivité de l'antigène semble bien en relation avec "l'activité" de l'hépatite.

Antigène Australia et stade évolutif de l'hépatite.

Certains auteurs, ont de même fait un parallèle entre la période de positivité de l'antigène et la phase évolutive de la maladie.

C'est ce qu'ont fait R. WRIGHT (310), Mc COLLUM et G. KLATSKIN (312).

Comme l'a démontré DEL PRETE (60), la positivité de l'antigène est nettement augmentée dans les 2 ou 3 premières semaines qui suivent le début clinique de l'affection. Ces résultats concordent d'ailleurs avec le pic des transaminases, qui, dans les hépatites aiguës bénignes, se situe habituellement dans les 20 premiers jours.

Cependant, l'antigène Au a été détecté souvent avant le moindre signe clinique ou biologique, de plus, il est parfois retrouvé alors que les transaminases sont revenues à un niveau à peine supérieur à la normale.

Antigène Au et anticorps anti-muscle lisse dans les hépatites aiguës*

Signalons en ce qui concerne cette série de malades, la relative fréquence des hépatites avec des anticorps anti-musclelisse qui ont eu du reste, une évolution tout à fait favorable. Notons cependant que le titre de l'anticorps a été chaque fois faible et qu'il s'est toujours négativé.

L'Antigène Australia est-il associé seulement à l'hépatite sérique?

Dans notre étude on retrouve l'antigène plus souvent dans l'hépatite sérique que dans l'hépatite infectieuse. Nos 47 cas ne permettent pas de trancher dans une discussion devenue classique opposant d'une part B.S. BLUMBERG (33), D.T. GOCKE et M.B. KAVEY (104), d'autre part A.M. PRINCE (219), KRUGMAN S., J.P. GILLES (141) et J.P. SOULIER (274).

BLUMBERG et ses coll. (Tableau XV) pensent que l'antigène se rencontre dans les deux variétés d'hépatite, avec une plus grande fréquence cependant dans l'hépatite sérique. De même GOCKE et KAVEY étudient 77 malades atteints d'hépatite virale. Parmi les 49 cas testés, dans les 12 premiers jours de la maladie, ils retrouvent 80 % d'arc de précipitation, qu'il s'agisse d'hépatite avec ou sans antécédents d'inoculation.

* - NOTE : En accord avec le Laboratoire, nous avons préféré par la suite ne plus tenir compte des titres d'AML inférieurs à 1/50è.

TABEAU XV

	BLUMBERG	GOCKE et KAVEY	SHULMAN et BARKER	BALS et BOCIRNEA
Hépatite infectieuse	38 %	83 %	64 %	75 %
Hépatite sérique	58 %	82 %	98 %	97 %

Le pic des titres d'antigènes est trouvé avant le début des signes cliniques, l'arc de précipitation disparaît ensuite au moment de la convalescence (du 6^e au 34^e jour après le début de la maladie, en moyenne vers le 18^e jour).

De leur côté, à la suite de PRINCE, KRUGMAN, GILLES et SOULIER soutiennent que l'antigène n'est pas retrouvé dans l'hépatite infectieuse ou hépatite A. A ce sujet, SOULIER précise que dans les cas d'hépatite A indiscutables, il n'a jamais trouvé l'antigène Australia. Pour expliquer les cas où l'antigène est présent au cours des hépatites infectieuses, il évoque la possibilité plus fréquente de confondre une hépatite B avec une hépatite A, quand il n'y a pas d'antécédents transfusionnels.

Il en veut pour preuve les résultats que KRUGMAN a obtenus à Willowbrook dans la transmission orale de l'hépatite B. Par ailleurs la confusion d'une hépatite A avec une hépatite B est beaucoup plus rare.

WEWALKA (211), sur 180 cas d'hépatites aiguës effectuée préalablement un classement clinique en hépatites à virus B :

très probables

possibles

et hépatites à virus A

très probables

possibles

les cas incertains sont mis à part.

La positivité de l'antigène Au est alors de 83 % dans le lot virus B très probable et de 0 % dans le lot virus A très probable (Tableau XVI).

	HEPATITE A VIRUS B		DONNEES INSUF- FISANTES	HEPATITE INFECTIEUSE A VIRUS A. (EPIDEMIQUE)		
	Très probable	Possible		Possible	Très probable	
Nombre d'hépatites examinées du 1 ^{er} au 10 ^è jour de la jaunisse.	Transfusions et infusions: plus de 6 semaines avant Contact avec sang intensif.	Hospitalisa- tion injections dentiste.	Pas de no- tion d'i- noculation ni de con- tact avec un ictéri- que.	Contact avec sujet icté- rique		Total
	52	29	52	4 semaines	4 semaines	
	43	16	18	transfusion 6 semaines	6 semaines	
Antigène Au positif..	83 %	55 %	35 %	29 %	0 %	45 %
P. cent de positif..						

IMPORTANCE DE LA TECHNIQUE DE DOSAGE

Mais les techniques de détection de l'antigène sont-elles assez au point pour justifier une classification en :

Hépatites avec Antigène

Hépatites sans Antigène?

Il semble bien qu'avec l'introduction de nouvelles méthodes de travail les pourcentages de positivités aient évolué.

En effet les premiers résultats publiés par BLUMBERG étaient très modestes :

34 % d'Au (+) dans les hépatites sériques,

13 % d'Au (+) dans les hépatites infectieuses.

Ces résultats se sont considérablement amplifiés, du fait de l'amélioration des techniques utilisées, mais aussi de la répétition des dosages au cours de l'évolution.

La méthode d'immunodiffusion d'Ouchterlony que l'on utilisa tout d'abord est une méthode peu sensible; la fixation du complément a permis à J.P. SOULIER d'obtenir des réactions positives jusqu'à une dilution de 1/1024^e et même au-delà, alors qu'avec la méthode précédente une dilution au 1/4 ou au maximum au 1/32^e suffisait à négativer la réaction.

SHULMAN N.R. (261) et BARKER L.F. (18) ont les premiers préconisé l'emploi de la méthode par fixation du complément pour tester les sérums; ils ont de plus réalisé une étude comparative entre les deux méthodes : d'immunodiffusion sur gel d'agarose et fixation du complément. Leurs résultats sont éloquentes : sur 4000 sérums prélevés sur 132 sujets volontaires pour inoculation de produits sanguins réputés transmettre l'hépatite, ils se sont révélés positifs dans :

62 % des cas par immunodiffusion

98 % des cas par fixation du complément.

COSSARD Y.E. et VAHRMAN J. (53) faisant le même travail chez 87 sujets atteints d'hépatite virale obtiennent :

24 % de positivité par immunodiffusion

43 % par fixation du complément.

Nous avons groupé les résultats publiés sur ce thème par 16 groupes d'auteurs (Tableau I). Il existe une bonne concordance entre Hépatite SH et la

présence de l'antigène Au.

De même, l'antigène Au se retrouve dans un nombre non négligeable d'hépatites prolongées. Ceci est démonstratif dans la série de WRIGHT (311).

Il n'en est plus de même dans le domaine des hépatites dites chroniques évolutives où les scores sont peu significatifs, sauf dans le travail de P. GATEAU (93) où l'antigène Australia est retrouvé aussi souvent dans l'hépatite SH et dans les hépatites chroniques évolutives (40 % et 35 %).

Il y a enfin la troublante série de DEL PRETE qui a le mérite d'avoir été vérifiée par déviation du complément (61) : l'antigène Au aurait été constamment négatif sur une série de 127 hépatites IH.

CONCLUSION

De ces différents éléments, nous retiendrons :

1.- L'intérêt diagnostique certain de l'antigène Au lorsqu'il est découvert chez un sujet présentant un tableau évocateur d'hépatite virale.

2°.- Son intérêt moins marqué quant à la distinction entre hépatite infectieuse et hépatite sérique. En effet pour de nombreux auteurs, l'antigène est retrouvé dans les deux affections avec cependant une nette prédominance dans l'hépatite B.

3°.- La nécessité de pratiquer sa recherche dans les deux premières semaines de l'affection et s'il y a lieu de répéter l'examen en demandant une fixation du complément quand l'immunodiffusion sur gel donne une réponse négative.

4°.- Quant à sa signification pronostique lorsqu'elle persiste, il est encore trop tôt pour se prononcer. Il existe pourtant une tendance de plus en plus marquée à lui attribuer un caractère d'évolutivité.

B.- HEPATITES CHRONIQUES

Nous groupons dans ce chapitre :

- Des hépatites chroniques persistantes.

Notre critère de sélection ayant été :

Ictère évoluant depuis plus de 24 jours.

Absence d'altérations biologiques de la série inflammatoire.

- Des hépatites chroniques actives caractérisées par des perturbations biologiques importantes, avec augmentation des transaminases, des gammaglobulines, des Ig G et Ig A à l'immunoélectrophorèse et par une P.B.F. mettant en évidence des signes de nécrose cellulaire accompagnée d'infiltrat inflammatoire avec ou sans fibrose.

Observations	Age	Sexe	Début	Délai écoulé	Ag Au	Anticorps Anti-mito- chondries	A.M.L.	Anticorps anti-nuclé- aires	Type de l'hépatite
1 - OD... A	61	M	Hépatite SH Déc. 69	5 mois 8 mois et 1/2	-(4-4) -(27-7)	- -	+ -	+ -	Hépatite virale prolongée
2 - ME... H	52	F	Hépatite SH en 65. Evol. cirrhogène	4 ans et 1/2	+(14-7)	-	-	-	Hépatite subaiguë cirrhogène
3 - AR... M	63	M	Hépatite vira le en 59. Evol cirrhogène	10 ans	+(1-7) +(23-11)	- -	- -	- -	Hépatite subaiguë cirrhogène
4 - PI... J	24	F	IH rechute 30.1.71	3 mois	-(5-2) -(10-2)	-	-	-	Hépatite virale prolongée.
5 - CO... P	57	M	28.6.71	3 mois	+(1-7) -(10-2)	-	+ 1/30	-	Hépatite virale prolongée
6 - FI... L	66	M*	Cardiaque, Ictère, Tr. digestifs. 23.3.72	2 mois	-	-	-	-	Hépatite virale prolongée.
7 - BE... A	32	F	Pseudo-grip- pal. 22.1.72	4 mois	-	-	++	-	Hépatite virale prolongée
8 - LA... W	70	M	Hépatite SH 3.71	6 mois	+	-	-	+	Hépatite chronique active
9 - CA... E	68	F	Cardiaque Diabète. 28.6.71	5 mois	-	-	-	-	Hépatite chronique active

Observations	Age	Sexe	Début	Délai écoulé	Ag Au	Anticorps anti-mito- chondries	A.M.L.	Anticorps anti-nuclé- aires	Type de l'hépatite
10- LE... G	48	M	Hépatite IH en 61. Evol. cirrhogene 20.1.70	9 ans	-(20-3) -(24-7)	- -	+ +	+ +	Hépatite chronique active
11- AU... E	70	F	PCR depuis 40 ans. Cirrhose en 69	5 mois	-(20-3)	-	+	+	Hépatite chronique active
12- MI... N	30	F	Hodgkin en 69. Hépatite SH en Déc. 69 Mai 1970	6 mois	+(26-5) -(17-9)	- -	+++ -	- -	Hépatite chronique active
13- RO... C	69	F	Cirrhose cryptogénique Juin 1970			-	+	+	Hépatite chronique active.
14- LA... M	62	F	Hépatite SH en Juin 70	3 mois 5 mois	+(24-9) +(20-11)	- -	+ -	- -	Hépatite chronique active
15- PL... H	59	F	Hépatite IH	7 mois	-(21-2) ++(30-3) +(30-5) +(19-6) ++(4-9)	-	++	-	Hépatite chronique active.

1°.- LES HEPATITES CHRONIQUES PERSISTANTES

OBSERVATION I - M. OD... A.

Il s'agit d'une hépatite sérique apparue dans les suites d'une intervention chirurgicale avec transfusion sanguine et persistant depuis un an chez un sujet âgé de 61 ans.

Suivie régulièrement par la biologie et des ponctions biopsiques du foie, cette hépatite a eu une évolution alarmante puisqu'elle associait au 5ème mois :

- Sur le plan histologique : une infiltration nette des espaces port avec ébauche de fibrose annulaire.

- Sur le plan biologique : une bilirubine totale à 55 mg et des SGPT à 272 mUI.

- Sur le plan immunologique : des AML positifs, des anticorps anti-nucléaires positifs.

L'antigène Australia était négatif, le prélèvement ayant été réalisé plus de 5 mois après le début des signes cliniques.

Sous traitement corticoïde, le tableau a évolué favorablement et s'est peu à peu normalisé sur tous les plans, y compris sur le plan immunologique où on a pu constater la négativation des AML et des anticorps anti-nucléaires.

OBSERVATION II - Mme ME... H.

Elle concerne une hépatite chronique cirrhogène avec foie hypertrophié et macronodulaire découvert dans les deux ans qui ont suivi une hépatite sérique dont l'évolution avait été très longue.

Le sujet n'était pas suspect d'intoxication éthylique.

Après quatre ans et demi, le bilan immunologique présente toujours au Au positif et des anticorps anti-tissulaires négatifs.

On note par contre un latex et une réaction de Waaler Rose positive mais des cellules LE négatives.

Sur le plan biologique, la bilirubine, les SGPT, les phosphatases alcalines sont toujours modérément perturbées.

OBSERVATION III - M. AR... M.

Il s'agit d'une cirrhose post-hépatique apparue dans les huit ans qui ont suivi une hépatite aiguë virale. Et ce fut à la faveur d'une hématomérose déclenchée par l'aspirine, la découverte d'une cirrhose hypertrophique à petits nodules avec hypertension portale et ascite chez un sujet n'ayant jamais consommé d'alcool.

La PBF confirmait la fibrose portale avec infiltration de quelques cellules mononucléées, et ébauche de fibrose septale et annulaire.

L'antigène Au recherché en juillet et novembre 1970 est toujours positif, tandis que les anticorps anti-tissulaires sont négatifs.

Le bilan biologique est typique d'une cirrhose mais sans signes inflammatoires majeurs.

OBSERVATION IV - Mme PI... J.

Cette étudiante de 24 ans a fait une hépatite d'allure infectieuse le 30 Janvier 1971 avec bilan biologique modérément perturbé :

- TGP : 575 mUI
- Bilirubine totale : 80,5 mg/l
- Phosphatases alcalines : 59 UI
- Gammaglobulines : 34,5 %
- Fer sérique : 288
- Antigène Au et anticorps anti-tissulaires faits le 5.2.1971 et le 10.2 ont été négatifs.
- Laparoscopie : foie congestif
- PBF : cellules en voie de dégénérescence.

Après une amélioration clinique et biologique la malade a fait une rechute au quatrième mois d'évolution. Elle est sortie du service sans que nous n'ayons pu faire une nouvelle recherche d'antigène Au.

OBSERVATION V - M. CO... P.

Ictère d'installation progressive accompagné de prurit chez un débile mental traité depuis longtemps par :

- Nozinan : 2 comprimés par jour
- Procalmadiol : 4 comprimés par jour.

Biologie :

- Leucopénie : GB : 3600 (72 % N)
- VS : 6 mm 1^è heure
- Cholestérol : 2,30 g
- Bilirubine totale : 165 mg/l
- TGP : 735 mUI
- Phosphatases alcalines : 50 UI

- Fer sérique : 306
- TP : 100 %
- Gammaglobulines : 19 %
- BSP au 13^e jour : KI = 3,8 %
- Antigènes Au +++ au 3^e jour
- Anticorps anti-tissulaire positif
- Laparoscopie : Hépatomégalie avec foie ferme évoquant un processus cirrhotique.
 - Splénomégalie
 - Ascite
- PBF : rares images de cytolyse
granulomes inflammatoires dans les lobules et les espaces porte.
pas de fibrose mutilante.

En cinq semaines d'évolution, la bilirubinémie s'est normalisée ainsi que les transaminases. L'antigène Au s'est négativé.

La présence de l'antigène Au, sa négativation et la bonne évolution de ce cas ont permis d'éliminer le diagnostic d'ictère médicamenteux qui avait été soulevé au début.

OBSERVATION VI - M. FI... L.

Agé de 66 ans, entre à l'hôpital le 23 mars 1972 avec un ictère cutanéomuqueux sans prurit, des troubles digestifs, une asthénie. Seul antécédent pathologique, en janvier 1972, un épisode de tachyarythmie qui a bien régressé.

La biologie évoque fortement l'ictère cholestatique :

- Bilirubine : 323 mg (libre : 135; conjuguée : 188)
- SGPT : 169 mUI
- Phosphatases alcalines : 268 UI
- Fer sérique : 280 γ
- antigène et anticorps Au sont négatifs par contre anticorps anti-hépatocytes et anti-leucocytes sont positifs.

La cholangiographie (méthode de Royer) montre les voies biliaires libres.

La PBF par laparoscopie permet de conclure à l'hépatite cholestatique prolongée.

OBSERVATION VII - Mme BE... A.

Début janvier 1972, cette malade âgée de 32 ans, se plaint d'un état grippal avec céphalées, lombalgies, sensibilité de l'hypochondre droit, ictère enfin apparaissant le 22 janvier 1972.

La biologie évoque la rétention :

- Bilirubine totale : 45,15 (L : 19; C : 26)
- SGPT : 67
- SGOT : 29

- Phosphatases alcalines : 102
- Fer sérique : 85~~8~~
- TP : 62 %
- Ag Au : (-)
- Anticorps Au : (-)
- AML : (-) puis +++ le 26 mars 1972.

Une intervention chirurgicale est pratiquée (cholécystectomie + neurectomie péri-artère hépatique). L'amélioration est très lente. L'évolution aura en effet duré 6 mois.

2^e. - LES HEPATITES CHRONIQUES ACTIVES

Le terme d'hépatite chronique active connaît une grande fortune dans la littérature anglo-saxonne. Il conserve cependant une certaine ambiguïté. Pour certains (KING, SAINT, WATTHIN), il postule un certain potentiel évolutif, clinique et histologique (persistance et peut-être apparition nouvelle de foyers de nécrose). Mais il s'agit au fond de la définition même de l'hépatite chronique : persistance des lésions de l'hépatite aiguë ou subaiguë.

Pour d'autres et particulièrement VARAY en France, l'hépatite chronique active représente une entité particulière survenant surtout chez les femmes jeunes; accompagnée de phénomènes d'allure systémique et auto-immunitaire.

En donnant à leur définition le sens le plus large, nous avons rassemblé ici 8 observations.

OBSERVATION VIII - M. LA... W.

Ce cas illustre les thèses de PRINCE et GILLES concernant la transmissibilité par contact du virus de l'hépatite.

Ce malade âgé de 70 ans est en effet le mari d'une malade qui figure au numéro 14 des observations hépatites chroniques.

Son hépatite a débuté en mars 1971, soit 9 mois après celle de sa femme qui avait fait un ictère post-transfusionnel manifeste.

La PBF pratiquée le 19 mai 1971 montrait :

- des hépatocytes en dégénérescence avec quelques cellules inflammatoires mononucléées.
- des cellules de KUPFFER tuméfiées.
- une accentuation fibreuse des espaces porte avec infiltration de lymphocytes.

Les transaminases (2500 au départ) sont maintenant à 300 mUI mais la persistance de l'antigène Au, la positivité des anticorps anti-nucléaires, malgré la négativité des anticorps anti-muscles lisses nous a incité à entreprendre le 16 août 1971 la corticothérapie.

OBSERVATION IX - Mme CA... E.

Madame CA... E., âgée de 68 ans est hospitalisée pour la première fois au Pavillon A Gastro-Entérologie, fin juin 1971, pour asthénie intense avec ictère.

Plusieurs éléments sont à noter dans ses antécédents pathologiques :

- Crises de coliques hépatiques.
- Infarctus du myocarde en décembre 1970 (actuellement sous traitement anti-coagulant).
- Enfin, découverte en janvier d'un diabète.

Le bilan biologique est perturbé :

- Bilirubine totale : 225 mg
- TGP : 760 mUI
- Phosphatases alcalines : 145 UI
- TP : 75 %
- Fer sérique : 239 μ
- BSP : KI 1,8 %
- Antigène Au et AML sont négatifs à plusieurs dosages successifs.

La cholangiographie par la méthode de Royer montre que les voies biliaires sont libres.

La biopsie hépatique montre des lésions d'hépatite aiguë avec nécrose acidophile des hépatocytes.

Cellules inflammatoires polymorphes dans les espaces porte.

Une deuxième biopsie hépatique est faite le 8 décembre 1971, elle montre des séquelles d'hépatite avec cependant une accentuation de la fibrose des espaces porte.

La bilirubine est alors encore à 30 mg/l.

Après traitement par chloraminophène, un dernier bilan fin décembre donne des chiffres normaux de bilirubine et SGPT, seules les phosphatases alcalines sont encore à 69 mUI.

OBSERVATION X - M. LE... G.

Il s'agit d'un homme de 48 ans, aux antécédents pulmonaires très chargés, avec tuberculose bilatérale, thoracoplastie..., et qui a présenté une hépatite virale de type indéterminé (IH ?) en 1961.

Neuf ans plus tard, à la suite d'une hématoméose importante, on est conduit à la gastrectomie et au cours de cette intervention on découvre une cirrhose évoluée avec hypertension portale et ascite, affection qui serait méconnue jusqu'alors.

Le 20 janvier 1970, on est amené à pratiquer une anastomose porto-cave.

En mars 1970, le bilan biologique montre une bilirubine totale à 19 mg/l, une BSP perturbée avec KI à 3,6 % et à l'électrophorèse un bloc bêta-gamma à 50. La VS est à 76 mm à la première heure.

Sur le plan immunologique : l'antigène Au est négatif, les AML positifs, de même que les anticorps anti-nucléaires.

Fin juillet, un nouveau bilan immunologique est identique.

Actuellement, l'état clinique est amélioré, mais une nouvelle PBF sera pratiquée prochainement afin de vérifier l'évolution de la cirrhose.

OBSERVATION XI - Mme AU... E.

Cette femme de 70 ans est atteinte depuis environ 30 ans d'une polyarthrite chronique évolutive qui a justifié un traitement corticoïde au long cours. En 1967, la malade présente un tableau abdominal aigu et l'intervention chirurgicale permet de découvrir un ulcère bulbaire perforé, dont c'est la première manifestation.

Trois ans plus tard, en janvier 1970, une éventration progressive conduit à une nouvelle intervention, et c'est alors que l'on découvre une cirrhose évoluée avec hypertension portale et ascite. Il faut ajouter que la malade ne peut être suspectée d'éthylisme et qu'elle n'a jamais eu d'ictère.

En mars 1970, son bilan montre :

- Une bilirubine totale, des transaminases et des phosphatases alcalines à peine supérieure à la normale.
- La VS est à 70 mm à la première heure.
- A l'électrophorèse : un bloc bêta-gamma à 46.
- Une BSP perturbée avec KI à 3,1 %.
- Sur le plan immunologique : un Au négatif, des anticorps anti-nucléaires positifs, des AML positifs.
- L'immunoélectrophorèse révèle une augmentation des IgG à 20 et des IgA à 8.

En tenant compte de la chronologie des faits, avec une PCE évoluant depuis 30 ans, une perforation d'ulcère en 1967 (intervention au cours de laquelle il n'est pas fait mention d'anomalie hépatique) et la découverte fortuite d'une cirrhose en janvier 70, il semble difficile de rattacher la PCE et la cirrhose.

Par contre le bilan biologique perturbé, l'histologie qui confirme la cirrhose avec présence de phénomènes inflammatoires, et l'immunologie avec augmentation des IgA et des IgG, et la positivité des anticorps anti-muscles lisses, nous amènent à évoquer l'hépatite chronique active.

OBSERVATION XII - Mme MI... N.

Il s'agit d'une jeune femme de 30 ans, traitée pour Hodgkin en 1969, et qui présente en décembre 1969, une hépatite SH quasi certaine.

La première période de l'évolution semble classique, mais après une amélioration clinique et biologique, on note une nouvelle poussée en mars 1970.

En mai 70, elle présente un Au positif, des AML très positifs (+++) et la PBF confirme l'existence de phénomènes inflammatoires portaux et péri-portaux, ainsi qu'une fibrose insulaire, septale et annulaire.

Après un traitement corticoïde, l'état général s'améliore et la biologie tend à se normaliser.

Le 17 septembre, la PBF est un peu plus rassurante, avec persistance de minuscules foyers d'hépatite chronique intra-parenchymateux mais infiltration des espaces porte.

A cette date, Au est encore positif, les AML sont négatifs.

En décembre 70, l'évolution favorable paraît se confirmer sur le plan biologique et clinique, et la jeune femme peut reprendre une activité à mi-temps. Il semble donc que l'évolutivité de cette hépatite soit actuellement endiguée.

Enfin le 21.1.71, l'antigène Au et l'AML sont négatifs, la bilirubine totale est normale, sur la plan clinique tout va bien.

En mars 1971, normalisation parfaite de la BSP.

Cette observation présente aussi un autre intérêt, celui d'associer des AML positifs avec la maladie de Hodgkin, et ce fait n'est pas exceptionnel, puisque HOMBERG le retrouve dans 10 % des cas. Cependant la négativation des AML s'est conjuguée à une amélioration certaine clinique et biologique, plus modérée sur le plan histologique et l'on ne peut manquer d'en faire le rapprochement.

OBSERVATION XIII - Mme RO... C.

Agée de 69 ans, cette malade qui présentait une insuffisance mitrale associée à une insuffisance aortique, consécutive à une crise de RAA qu'elle avait eu à 20 ans, nous est adressée en juin 1970 pour un épanchement pleural droit, avec douleur de l'hypochondre droit.

Le bilan permet de mettre en évidence une cirrhose évoluée avec hypertension portale et ascite, affection qui était totalement ignorée du sujet et de son entourage. De plus, cette femme ne pouvait être suspectée d'éthylisme.

Le bilan biologique révélait : une bilirubine à 13 mg/l, un bloc bêta-gamma à 44 g à l'électrophorèse et une BSP dont KI était à 4,5 %.

A la PBF, on notait une sclérose mutilante, pénicillée et annulaire, circonscrivant des nodules cirrhotiques, et ponctués de cellules inflammatoires.

Sur le plan immunologique : l'antigène Au est négatif, mais les AML sont positifs, ainsi que les anticorps anti-nucléaires et les réactions de

Latex et Waaler-Rose. La recherche de cellules LE est négative.

Sur certains aspects, on pourrait donc discuter l'hépatite lupoïde, mais l'ensemble du bilan oriente le diagnostic vers l'hépatite chronique active.

OBSERVATION XIV - Mme LA... M.

Cette femme âgée de 62 ans, sans antécédents notables, mais qui avait subi en mars 1970 une intervention pour cystocèle, présente au mois de juin un ictère franc avec des SGPT à 1090 mUI. L'hépatite SH est pratiquement certaine et la malade est mise aux corticoïdes, une amélioration se dessine mais dès l'arrêt du traitement, on assiste à une nouvelle poussée. Les SGPT qui étaient descendus à 275 mUI en juillet, remontent à 775 mUI. La bilirubine totale est à 20 mg/l, les phosphates alcalines à 73 UI, et à l'électrophorèse les gammas sont à 23. A l'immunoélectrophorèse on note des IgG à 18 et des IgA à 4,5.

Sur le plan immunologique, deux bilans sont pratiqués :

- Le 24.9. : avec Au positif, AML positif.
- Le 20.11.: avec Au positif, AML négatif.

Mais tandis que la PBF du 24.9 montre des signes de dégénérescence, de nécrose acidophile et d'inflammation, celle du 23.11 met en évidence l'absence d'une cirrhose post-nécrotique.

Tous les éléments cliniques, biologiques, histologiques et immunologiques concordent donc pour signer l'évolutivité de l'affection.

OBSERVATION XV - Mme PI... H.

Cette malade âgée de 59 ans, ouvrière dans une usine de métallurgie a un passé pathologique chargé :

- Pleurésie à l'âge de 25 ans.
- Intervention pour kyste de l'ovaire à l'âge de 29 ans.
- Elle est hospitalisée pour état grippal le 21.2.71.

L'examen clinique est normal mais le bilan biologique est très perturbé.

- Bilirubine normale
- TGP : 480 mUI
- Phosphatases alcalines : 130 UI
- VS : 37
- Antigène Au : négatif
- Quinze jours plus tard, apparition d'un purpura siégeant principalement au niveau des membres inférieurs et un subictère non fébrile.

Les TGP sont toujours au même niveau; les phosphatases alcalines à 200 UI, bilirubine totale à 48 mg.

Une laparoscopie est alors demandée (Dr GIRONA) : aspect normal du foie, en faveur de l'hépatite virale.

PBF : lésions des hépatocytes à type de dégénérescence acidophile.

Le 30.3.71, l'antigène Au devient fortement positif.

Un mois après, devant la persistance de l'ictère et du purpura, une corticothérapie de 20 jours est décidée. La symptomatologie s'améliore notablement, la malade sort du service. Elle est réhospitalisée le 19.6.71 pour rechute avec ictère et purpura.

- Bilirubine : 50 mg
- TGP : 380 mUI
- Antigène Au positif
- Immunoélectrophorèse : Ig G : 14
Ig A : 3,7
Ig M : 1,5
- Anticorps anti-muscles lisses : positivité au 1/100.

Le résultat de la PBF est différent; dégénérescence vacuolaire des hépatocytes.

- Cellules de Kupffer tuméfiées
 - Thrombi biliaires intra canaliculaires
 - Espaces porte modérément fibreux
 - Polynucléaires et lymphocytes au contact de cette zone,
- l'anatomopathologiste conclut : "Hépatite chronique non agressive" (Dr. FAURE).

La malade fait une deuxième rechute le 2.9.1971.

- TGP : 140
- Leuco-neutropémie
- VS : 73
- Phosphatases alcalines : 100
- TP : 87 %
- Antigène Au toujours positif
- Sérologie rhumatismale négative
- Anticorps anti-nucléaires et AML négatifs
- Absence de cellules LE.

Nous avons donc porté le diagnostic d'hépatite chronique active.

Sous le traitement (Chloraminophène) l'évolution clinique et biologique a été favorable. Actuellement le bilan biologique et clinique est normal. La dernière PBF (Mai 72) était identique à la précédente.

DISCUSSION

Dans ces quelques observations extrêmement résumées, nous avons enregistré :

- Dans 7 cas d'hépatite chronique :
 - . 3 Au positifs (chez l'un de ces quatre sujets l'antigène s'est révélé deux fois positif à quatre mois d'intervalle).
 - . 3 AML positifs, qui trois mois et demi plus tard se sont négativés.
- Sur 8 cas d'hépatite chronique active :
 - . 4 Au positif, dont l'un confirmé quatre mois plus tard, un autre au deuxième mois, le dernier neuf jours après le début de l'ictère. Cet élément persiste encore au septième mois d'évolution.

Les deux premières malades ayant présenté antérieurement, dans des délais de trois à six mois une hépatite SH.

- . 6 AML positifs.
- . 4 anticorps anti-nucléaires positifs.

Ces résultats sont à confronter avec les données de la littérature.

Dans cette affection, les divers auteurs ont rapporté des taux de positivité extrêmement variables dans leur recherche de l'antigène Au.

- 0 % pour SHERLOCK S. (257)
- 0 % pour REINICKE V. et NORDENFELT E. (192)
- 10 % pour GITNICK L, GLEICK C.G. et coll. (103)
- 11 % pour OKOCHI K. et MURAKAMI S. (198)
- 27 % pour WRIGHT B., Mc COLLUM et coll. (310)

Ces résultats sont donc très variables, et la relation de causalité entre la présence de l'antigène et l'évolution de l'affection est difficile à affirmer.

Cependant plusieurs auteurs ont fait un parallèle entre ces deux faits et nous avons pu, nous même, retrouver dans une de ces observations (n° 5) l'antigène Au pendant la période prolongée d'évolutivité de l'hépatite chronique, et constater sa disparition alors que l'affection s'éteignait avec amélioration sur le plan clinique, biologique, histologique et immunologique.

Contre cette tendance, il faut rappeler que l'antigène Au est parfois retrouvé chez des sujets sains, et qu'il a été signalé chez des sujets ayant eu une hépatite virale antérieurement, mais sans qu'aucun signe clinique, biolo-

gique ou histologique ne puisse faire évoquer un caractère pathologique.

Il faut encore souligner l'importance, dans l'interprétation des résultats, de la technique utilisée et de la date à laquelle les prélèvements ont été faits. C'est ainsi que dans l'observation 5 du tableau : Hépatites aiguës, la première recherche en immunodiffusion fut négative alors que l'électroimmunodiffusion (que nous avons par la suite régulièrement utilisée) donna un résultat positif.

Au sujet de l'évolution cirrhogène des hépatites chroniques, une équipe de chercheurs de l'Institut Pasteur de Brabant vient de publier (283a) un court article dans lequel il semble démontré que les cirrhoses à antigène Au ont une haute activité anticomplémentaire. Cette notion permettrait d'expliquer certains faux négatifs et serait un élément pronostic important. En effet jusqu'à présent on s'accordait pour admettre qu'il n'existait pas de relation significative entre les titres antigène Australien et la forme évolutive de l'hépatite.

Quant à l'importance du délai écoulé au-delà duquel on trouve rarement une positivité de l'antigène Au, nos résultats ne concordent pas avec ceux de FOX-NIAZI et S. SHERLOCK (88). En effet, sur les 16 cas d'hépatites chroniques, 8 ont été explorées après 5 mois d'évolution et 5 sont cependant encore Au +.

Anticorps anti-muscles lisses.

De même nos résultats portant sur la recherche d'anticorps AML ne sont pas tout à fait en rapport avec les données de la littérature à ce sujet.

JOHNSON et coll., qui ont les premiers montré la corrélation entre AML et hépatite lupoïde, avaient réparti 21 cas d'hépatite en 3 groupes : (131)
Groupe I : Malades atteints d'hépatite lupoïde probable (10 cas)
Groupe II: Ceux atteints d'hépatite lupoïde possible (6 cas)
Groupe III: Ceux atteints d'hépatite autre (5 cas).

Ils obtenaient 8 positifs dans le premier groupe : 80 % des cas et 3 positifs dans le second groupe : 50 % des cas. Les derniers malades étaient tous AML négatifs.

Pour TREPO (287) l'AML se rencontre essentiellement dans l'hépatite chronique active (80 % des cas) parfois dans la cirrhose biliaire primitive mais à un taux inférieur à celui des anticorps anti-mitochondries, parfois aussi dans la PCE et dans la maladie de Hodgkin (10 % des cas).

Il est absent dans l'hépatite virale.

Pour WRIGHT R. (310) dont le travail porte sur série plus importante, les résultats sont tout à fait différents : (Tableau XVII)

TABLEAU XVII

Affection	Nombre de malades	Répartition en séries	Au (+)	AML (+)	
				en nombre	en %
Hépatite aiguë virale	19				24 %
Hépatite virale prolongée	13	6	6	-	-
		2	-	2	15 %
		5	-	-	-
Hépatite subaiguë à évolution cirrhogène	15	9	1	9	60 %
		6	3	-	-
Hépatite chronique active	23	6	6	-	-
		10	-	10	43,5%
		7	-	-	-

Pour GATEAU Ph. (93) sur 20 cas d'hépatite chronique active, il y a 6 anticorps anti-muscles lisses positifs, soit 33,3 %.

TABLEAU XVIII

Voici comment se répartissent nos résultats.

Affections	Nombre de malades	Au(+)	AML(+)	
			en nombre	en %
Hépatite aiguë virale	40	11 (27%)	16	40 %
Hépatite virale prolongée	5	1 (20%)	3	60 %
Hépatite subaiguë à évolution cirrhogène	2	2 (100%)	-	0 %
Hépatite chronique active	8	4 (50%)	6	75 %

La grande fréquence de l'AML se trouve bien vérifiée dans l'hépatite chronique active, mais dans les hépatites virales aiguës et prolongées, la positivité des AML est toujours de durée limitée et à un taux relativement plus faible.

C.- CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE

Il s'agit d'une femme de 61 ans, d'origine italienne, et qui présente une cirrhose très évoluée, pour laquelle, les bilans étiologique, biologique, immunologique et histologique ont permis d'affirmer le diagnostic de cirrhose biliaire primitive.

L'antigène Au est négatif.

L'anticorps anti-mitochondrie est positif et l'AML est positif. Ces deux derniers facteurs confirment bien le diagnostic déjà établi.

D.- LES SUJETS TEMOINS

Vingt-neuf sujets sains ou ayant des affections très diverses: cirrhose alcoolique, ictère hémolytique, troubles dépressifs, gastrite, cancer primitif du foie... ont été testés. Nous avons retrouvé seulement un antigène Au positif et cela chez un malade très fruste qui était fort suspect d'avoir présenté deux mois auparavant un épisode grippal avec ictère fugace. Le reste des bilans a été entièrement négatif.

OBSERVATIONS	AGE	SEXE	AFFECTIONS	AU	ANTI-MITOCHONDRIE	A.M.L.	ANTI-NUCLEAIRE
1 MA...M	64	M	Cirrhose cryptogénétique	-	-	-	-
2 BO...M	59	M	Cirrhose alcoolique	+	-	-	-
3 PO...E	72	M	Cirrhose alcoolique	-	-	-	-
4 AB...	26	M	Ictère hémolytique	-	-	-	-
5 MA...J	34	F	Troubles dépressifs	-	-	-	-
6 GA...M	35	M	Ethylique chronique	-	-	-	-
7 GU...M	67	F	Cirrhose cryptogénétique	-	-	-	-
8 SE...M	48	M	Hépatosplénomégalie	-	-	-	-
9 SA...I	65	F	Bronchitique chronique	-	-	-	-
10 MU..G	29	M	Dyskinésie biliaire	-	-	-	-
11 CH..B	48	M	Cirrhose éthylique	-	-	-	-
12 ZA..A	78	F	Cancer du foie	-	-	-	-
13 RI..J	39	F	Cirrhose éthylique	-	-	-	-
14 DI..M	44	M	NEANT	-	-	-	-
15 FO..L	42	M	Hépatite en 1969	-	-	-	-
16 MA..M1	45	M	Ethylique sans altération hépatique	-	-	-	-
17 PA..M	61	M	Cirrhose biliaire primitive	-	+++	+	-
18 DA..V		F	Epilepsie	-	-	-	-
19 LE..M		M	Cirrhose + ictère	-	-	-	-
20 DE..P		F	Cirrhose + cholécystectomie pour lithiase biliaire	-	-	-	-

SUJETS TEMOINS

TABEAU VII

OBSERVATIONS	AGE	SEXE	AFFECTIONS	AU	ANTI-MITOCHONDRIE	A.M.L.	ANTI-NUCLEAIRE
21 CO...G		M	Cirrhose décompensée hématémèses	-	-	-	-
22 VI...D		F	Femme enceinte ayant eu contact avec hépatites virales pas de symptomatologie hépatique	-	-	-	-
23 BR...M		F	- d° -	-	-	-	-
24 RR...S		F	Lithiase	-	-	-	-
25 AR...M		M	Cirrhose +	-	-	-	-
26 ZO...A		F	Cirrhose + Adénocancer	-	-	-	-
27 FA...C		F	Lithiase du choleoque	-	-	-	-
28 RI...J		F	Cirrhose décompensée infection streptococcique	-	-	-	-
29 MU...G		M	Gastrite catarrhale	-	-	-	-

C O N C L U S I O N S

L'Antigène Australia dont la mise en évidence par BS. BLUMBERG date de 1964, est actuellement considéré comme le témoin, sinon l'agent de l'hépatite virale par inoculation (hépatite SH).

Les premières techniques utilisées pour la détection étaient dérivées de la méthode d'Ouchterlony de diffusion passive en gélose, mais des méthodes plus récentes, notamment l'électroimmunodiffusion donnent des pourcentages de positivité nettement supérieurs.

L'étude au microscope électronique et les techniques d'immunofluorescence ont permis de mettre en évidence chez des sujets Au positifs des particules de trois types dont l'aspect ferait évoquer une structure virale, mais l'interprétation de ces phénomènes est encore discutée.

Dans la première partie de cette étude nous avons exposé les différentes hypothèses pathogéniques et en particulier celle d'ALMEIDA qui se proposerait d'expliquer :

- la brièveté de la virémie au cours de la plupart des hépatites aiguës,
- la persistance de l'antigène Australia dans certaines hépatites chroniques,
- la parfaite tolérance de l'antigène chez les porteurs sains.

Notre travail qui a porté sur 47 cas d'hépatites aiguës et 16 cas d'hépatites chroniques a eu pour but de confronter les données biologiques et immunologiques à l'évolution clinique.

Nous avons centré notre étude :

- sur la recherche de l'antigène Australia, des anticorps anti-tissulaires en particulier des anticorps anti-muscle-lisse,
- les signes inflammatoires (VS, protidogrammes...),
- les tests de cytolyse hépatique (TGO, TGP...),
- les signes rétentionnels (Bilirubine, phosphatases alcalines....),
- sur l'aspect laparoscopique avec biopsie du foie.

Dans les hépatites aiguës, l'antigène Australia a été retrouvé dans

17 % des cas d'hépatite IH
42 % des cas d'hépatite SH
soit avec une fréquence 2,5 fois supérieure.

Mais de nombreux éléments semblent conditionner la fréquence des résultats positifs, et nous avons souligné l'incidence :

- des méthodes de recherche
- de la date de prélèvements
- de la répartition de l'examen dans certains cas.

Dans les hépatites chroniques, le nombre de nos malades est beaucoup plus restreint, mais nous avons relevé :

- 3 AU + sur 7 cas d'hépatite chronique
- 4 AU + sur 8 cas d'hépatite chronique active : soit respectivement 42 et 50 % de ces malades.

Ces deux populations sont trop peu nombreuses pour retenir ces pourcentages mais ces résultats permettent d'évoquer la signification de la persistance d'un antigène Australia au cours d'une hépatite chronique, élément qui pour certains auteurs, serait le reflet d'une agressivité maintenue de l'hépatite.

Les anticorps anti-muscle-lisse ont été positifs dans 4 cas d'hépatite aiguë mais leur taux était faible et ils ont rapidement disparu.

Par contre dans les hépatites chroniques, l'AML a été retrouvé à un taux élevé et durable dans les formes "Actives" (6 cas sur 9), plus rarement et avec un taux plus faible dans les hépatites prolongées (3 cas sur 6).

Ces résultats se rapprochent de ceux relevés dans la littérature et nous ne pouvons leur attribuer une signification bien définie. Cependant il semblerait que l'existence et la persistance des AML dans les hépatites chroniques, pouvait être le témoin d'une certaine évolutivité de la maladie.

L'intérêt de la recherche de l'Antigène Australia et des anticorps anti-tissulaires paraît donc essentiel, tant sur le plan diagnostique, que sur le plan prophylactique puisque cette recherche permet d'écarter du don du sang non seulement les sujets ayant eu une hépatite mais aussi le nombre important des porteurs sains.

VU et Permis d'Imprimer
Grenoble, le 8 Novembre 1972
LE DOYEN de la Faculté de Médecine

VU : Le Président de la Thèse
J. BONNET-EYMARD

G. CABANEL

B I B L I O G R A P H I E

- 1 .- ALLEN J.G.
Some factors regulating duration of incubation for serum hepatitis.
Arch. SurG. (Chicago), 100 : 2-5, Jan. 70.
- 2 .- ALMEIDA J.D. et al.
Immune complexes in hepatitis.
Lancet, 2 : 938-6, 8 Nov. 69.
- 3 .- ALMEIDA J.D. et WATERSON A.P.
L'antigène Australia et ses rapports avec l'hépatite.
Internist, Mars 70, 11, n° 3, 73-77 (Bibliogr.).
- 4 .- ALPERT L.I. et al.
Chronic hepatitis. A clinicopathologic study of 75 cases.
Arch. Path. (Chicago) 88 :593-601, Déc. 69.
- 5 .- ALTER H.J. and BLUMBERG B.S.
Further studies on a "new" human isoprecipitin system (Australia antigen).
Blood, 27, 297, 1966.
- 6 .- ALTER H.J., HOLLAND P.V. et SCHMIDT P.J.
Antigène associé à l'hépatite.
Lancet, 18 juil. 70, 2, n° 7664, 142-143 (Bibliogr.).
- 7 .- ANDRASSY K., RITZ E. et SANWALD R.
Mise en évidence d'antigène Australia dans les concentrés de fibrino-
gène et d'autres protéines à action coagulante.
Dtsch. med. Wschr., 4 Déc. 70, 95, n° 49, 2467-2469 (Bibliogr.).
- 8 .- ANSELM K.
Chronic acute hepatitis.
A review. Henry Ford Hosp.Med. J. 17 :195-200, Fall. 69 (32 réf.).
- 9 .- ARNAUD R., MAUPAS P., AUDURIER A. et AVRIL J.
Dépistage de l'antigène australien et de l'anticorps correspondant
dans un centre hospitalier.
Presse méd., 25 juil. 1 Août 70, 78, n° 35, 1546.

- 10.- ASHERSON G.L. and DUMONDE D.C.
Autoantibody production in rabbits. II Organ-specific autoantibody in rabbits injected with rat tissues.
Immunology, 1963, 6, 19-29.
- 11.- ASHERSON G.L. and ROSE M.E.
Autoantibody production in rabbits. III The effect of infection with "Eimeria stiedae" and its relation to natural antibody.
Immunology, 1963, 6, 207-216.
- 12.- ATTIYEH M.
Antigène australien (Revue).
Leb. Med. J., 1970, 23, n° 4, 365-370, (Bibliogr) (Résumé français).
- 13.- BADIN J., LEVY C. et CACHIN M.
Fréquence et signification des réactions de Waaler-Rose et des tests au latex positifs dans les maladies du foie.
Rev. Int. Hép., 1963, 13, 655-667.
- 14.- BAGROS P., MAUPAS P., AUDURIER A., MOURAY H. et ARNAUD R.
Hémodialyse rénale et antigène australien. Mise en évidence simultanée de l'antigène et de l'anticorps correspondant chez le même malade.
J. Urol. Néphrol., Déc. 1970, 76, n° 12, 1042-1046 (Bibliogr.).
- 15.- BAGSHAW A.F., PARKER A.M. et JINDANI A.
Antigène associé à l'hépatite dans l'hépatopathie au Kenya.
Brit. Med. J., 9 Janv. 1971, 1, n° 5740, 88-89 (Bibliogr.).
- 16.- BANG F.B.
Genesis of hepatitis.
New Eng. J. Med., 281, 1190-1, 20 Nov. 69.
- 17.- BANTERLE C. et al.
Behavior of the ommunoglobins in a group of subjects 6 months to 5 years after an episode of hepatitis.
G. Mal. Infett. Parassit., 20, 659-64, Jul. 68 (Ita.).
- 18.- BARKER L.F. et al.
Transmission of serum hepatitis.
J.A.M.A. 211, 1509-12, 2 Mar. 70.
- 19.- BAYER M.E., BLUMBERG B.S. and WERNER B.
Particles associated with Australia antigen in sera of patients with leukaemia, Down's syndrome and hepatitis.
Nature, Lond. 218, 1057-1059, 1968.

- 20.- BEDARIDA S., TRINCHIERI G. et CARBONARA A.
Détection de l'antigène australien et des anticorps anti-australien
par un procédé rapide associant l'électrophorèse et l'immunoprécipitation.
Haematologica, 1969, 54, n° 9, 591-602 (Bibliogr.)(Résumé français).
- 21.- BERG K.
More on Australia-SH antigen.
Tidsskr. Nor. Laegeforen, 90, 2108-9, 15 Nov. 70 (12 réf.) (Nor.).
- 22.- BERG P.A., DONIACH D. and ROITT I.M.
Mitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis. I Localization
of the antigen to mitochondrial membranes.
J. Exp. Med., 1967, 126, 277-290.
- 23.- BERG P.A., MUSCATELLO U., ROITT I.M. and DONIACH D.
Antibodies to mitochondrial inner membranes in the serum of patients
with primary biliary cirrhosis.
Prot. Biol. Fluids, 1967, 15, 341-346.
- 24.- BERG P.A., MUSCATELLO U., HORNE R.W., ROITT I.M. and DONIACH D.
Mitochondrial antibody in primary biliary cirrhosis. II The complement
fixing antigen as a component of mitochondrial inner membranes.
Brit. J. Exp. Path., 1969, 50, 200-208.
- 25.- BERG P.A., ROITT I.M., DONIACH D. and HORNE R.W.
Mitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis. III Characterization
of the inner-membrane complement fixing antigen.
Clin. Exp. Immunology, 1969, 4, 511-525.
- 26.- BERG P.A., ROITT I.M., DONIACH D. and COOPER H.M.
Mitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis. IV Significance
of membrane structure for the complement fixing antigen.
Immunology, 1969, 17, 281-293.
- 27.- BERTHOLD H. and LUTHARD Th.
Virus studies in hepatitis.
Vox sanguinis, 19, 254-260, 1970.
- 28.- BERTRAND L., MICHEL H., DORST V., ROBINET-LEVY M. et LEMAIRE J.M.
L'antigène Australia au cours de l'hépatite virale d'innoculation.
J. Méd. Montpellier, Déc. 1970, 5, n° 10, 475-478 (Bibliogr.).

- 29.- BLUMBERG B.S., ALTER H.J. and VINICH S.
A "new" antigen in leukemia sera.
J. Amer. Med. Ass., 191, 541, 1965.
- 30.- BLUMBERG B.S., MELARTIN L., LECHAT M. and GUINTO R.S.
Association between lepromatous leprosy and Australia antigen.
The Lancet, 1967, 2, 173.
- 31.- BLUMBERG B.S., GERSTLEY B.J., HUNGERFORD D.A., LONDON W.T. and SUTNICK A.I.
Les antigènes sériques (antigènes australiens) dans le Mongolisme, la leucémie et l'hépatite.
Ann. of Int. Med., Mai 67, 66, n° 5, 924-931 (Bibliogr.)
- 32.- BLUMBERG B.S., SUTNICK A.I. et LONDON W.T.
Hépatite et leucémie. Leur rapport avec l'antigène australien.
Bull. New York Acad. Med., Déc. 1968, 44, n° 12, 1566-1586 (Bibliogr.).
- 33.- BLUMBERG B.S., SUTNICK A.I. et LONDON W.T.
Antigène australien et hépatite.
J.A.M.A., 10 mars 1969, 207, n° 10, 1895-1896 (Bibliogr.).
- 34.- BLUMBERG B.S., SUTNICK A.I. et LONDON W.T.
L'antigène Australia en tant que virus d'hépatite. Variation dans la réaction de l'hôte.
Am. J. Med., Janv. 1970, 48, n° 1, 1-8, (Bibliogr.).
- 35.- BLUMBERG B.S. et al.
Australia antigen and hepatitis. Studies in asymptomatic people and lepromatous leprosy patients.
Arch. Intern. Med. (Chicago), 125, 287-92, Feb. 70.
- 36.- BLUMBERG B.S., SUTNICK A.I., LONDON W.T. et MILLMAN I.
L'antigène Australia et l'hépatite.
New England J. Med., 13 Août 1970, 283, n° 7, 349-354 (Bibliogr.).
- 37.- BLUMBERG A. et al.
Hepatitis in hemodialysis units.
New Eng. J. Med., 283, 657-8, 17 Sept. 70.
- 38.- BOGGS J.D., MELNICK J.L., CONRAD M.E. et FELSHER B.F.
Hépatite virale : études cliniques et en culture de tissu.
J. Amer. Med. Ass., 9 nov. 1970, 214, n° 6, 1041-1046 (Bibliogr.).

- 39.- BONNET-EYMARD D.J. et GIRONA G.C.
"Antigène Australia et anticorps antitissulaires en hépatologie".
Grenoble Médico-Chirurgical, Déc. 1970, 8, n° 20, 905-920.
- 40.- BORON P. et SOKOLEWICZ E.
Incidence de l'antigène Australia chez les malades atteints d'hépatite virale dans la région de Bialystock.
Pol. Tyg. Lek., 1970, 25, n° 44, 1643-1645 (Bibliogr.) (Résumé anglais).
- 41.- BOUCHIER I.A.D., RHODES K. and SHERLOCK S.
Serological abnormalities in patients with liver disease.
Brit. Med. J., 1964, 1, 592-594.
- 42.- BULIGESCO L.
Immunologistudie in chronic postviral hepatitis.
Acta Gastroenterol. Belg., 31, 533-42, Aug. Sept. 68 (Fre).
- 43.- BULKLEY B.H., HEIZER W.D., GOLDBINGER S.E., ISSELBACHER K.J. et SHULMAN N.R.
Distinction dans l'hépatite chronique active basée sur les antigènes circulant associés à l'hépatite.
Lancet, 26 déc. 1970, n° 7687, 1323-1326 (Bibliogr.).
- 44.- BURNET F.M.
Auto-immune disease II Pathology of the immune response.
Brit. Med. J., 1959, 2, 720-725.
- 45.- BRZOSKO W. et coll.
Recherches sur l'antigène australien dans les affections du foie.
Bull. Acad. nat. Méd., 1970, 134, n° 1-2, 8-16 (Bibliogr.).
- 45a- CALABRESI P. and GREENBERG M.
Circulating antinuclear globulins in patients with chronic liver disease.
J. Clin. Invest., 1970, 39, 744-745.
- 46.- CARBONARA A.O., TRINCHIERI G., BEDARIDA G. and FILIPPI G.
A caucasian population with a high frequency of Au "carriers" : genetic analysis of the condition.
Vox Sang., 19, 288, 1970.
- 47.- CAZAL P., ROBINET-LEVY M., LEMAIRE J.M. et MICHEL H.
L'antigène Australia; faits et hypothèses.
J. Med. Montpellier, Déc. 1970, 5, n° 10, 468-474.

48.- CHANG L.W. et O'BRIEN T.F.

La sérologie de l'antigène Australie au cours de l'épidémie d'hépatite de l'équipe de foot-ball de Holy Cross.

Lancet, 11 juil. 1970, 2, n° 7663, 59-60 (Bibliogr.).

49.- CHERUBIN C.E. et al.

The serum hepatitis related antigen (SH) in illicit drug users.

Amer. J. Epidem., 91, 510-7, May 70.

50.- CHEVREL B.

Is the Australia antigen the hepatitis virus?

B. Presse Med., 77, 1994, 25 Oct. 69 (Fre).

51.- COSSART Y., TAYLOR P.E., VAHRMAN J. et ZUCKERMAN A.J.

Antigène Australia SH au cours de l'hépatite à Londres.

Brit. Med. J. 27 sept. 1969, 3, n° 5673, 755-756 (Bibliogr.).

52.- COSSART Y.E. et VAHRMAN J.

Etude de l'antigène australien SH dans l'hépatite virale sporadique à Londres.

Brit. Med. J., 14 Fev. 1970, 1, n° 5693, 403-405, 5 tabl. (Bibliogr.).

53.- COSSART Y.E. et al.

Virus-like particles in serum of patients with Australia antigen associated hepatitis.

Lancet, 1, 848, 18 Apr. 70.

54.- COSTANDINO D., MAGNI E., DOGLIA M., FABIANI M.P. et DEL PRETE S.

Antigène Au et anticorps anti-Au. Leur incidence sur le personnel hospitalier et les donneurs de sang.

Minerva Med., 17 oct. 1970, 61, n° 83, 4617-4621 (Bibliogr.).

55.- COYNE V.E. et al.

The localization of Australia antigen by immunofluorescence.

J. Exp. Med., 131, 307-19, Feb. 70.

56.- DANE D.S., CAMERON C.H. et BRIGGS M.

Particules virales dans le sérum des malades ayant une hépatite associée à l'antigène australien.

Lancet, 4 avril 1970, n° 7649, 695-698, 5 Fig. (Bibliogr.).

57.- DEINHARDT F., HOLMES A.W., WOLFE L. and JUNGE U.

Transmission of viral hepatitis to non-human primates.

Vox Sang., 19, 261, 1970.

58.- DEL CAMPO A. et al.

On the behavior of some factors of natural defense during acute hepatitis. II Behavior of properdin activity in various phases of the infection. Minerva Med., 61, 4498-503, 10 oct. 70 (Ita).

59.- DEL PRETE S., COSTANDINO D., DOGLIA M. et LORENZELLI A.

Importance de l'antigène hépatique dans le diagnostic de l'hépatite virale.

Minerva Med., 22 déc. 1969, 60, n° 102, 5195-5201 (Bibliogr.).

60.- DEL PRETE S., COSTANDINO D. et DOGLIA M.

Les différents déterminants de l'antigène Australia dans l'hépatite aiguë à virus.

Lancet, 8 août 1970, n° 7667, 292-294 (Bibliogr.).

61.- DEL PRETE et coll.

Détection d'un nouvel antigène sérique dans trois hépatites épidémiques à incubation brève.

Lancet, 19 sept. 1970, n° 7673, 579-581, (Bibliogr.).

62.- DE GROOTE J., DESMET V.J., GEDICK P., KORB G., POPPER H., POULSEN H., SCHEUER P.J., SCHMID M., THALER H., UEHLINGER E. and WEPLER W.

Classification de l'hépatite chronique.

Presse Méd., 1968, 76, 2051-2052.

62a- DESMET V.J.

Hépatite chronique : anatomie pathologique.

J. de Méd. de Montpellier, Janv. 1972, 7, 7-13.

63.- DIEDERICHSEN H.

Anticorps hétérologues anti-canalicule biliaire chez des malades souffrant d'une hépatite chronique active.

Acta medica Scandinavia, 186, 4, Oct.1969, 299-302, 13 réf.(Bibliogr.).

64.- DOBIAS G. and BALAZ M.

Studies of the pathogenic role of humoral antibodies reacting with sub-cellular organ antigens. I Active immunization of rabbits with rat organ antigens.

Immunology, 1967, 12, 373-387.

65.- DOBIAS G. and BALAZ M.

Studies of the pathogenic role of humoral antibodies reacting with sub-cellular organ antigens. II Passive immunization of rat with anti-rat rabbit immune sera.

Immunology, 1967, 12, 389-394.

66.- DOLLE W.

Importance de l'antigène Australia pour l'expertise des hépatopathies.
Dtsch. Med. Wschr., 5 fév. 1971, 96, n° 6, 257-258.

67.- DONIACH D., DELHANTY J., LINDQVIST H.J. and CATTERALL R.D.

Mitochondrial and toher tissue auto-antibodies in patients with biological false positive reactions for syphilis.

Clin. Exp. Immunol., 1970, 6, 871-884.

68.- DONIACH D., ROITT I.M., WALKER J.G. and SHERLOCK S.

Tissue antibodies in primary biliary cirrhosis, active chronic (lupoid) hepatitis, cryptogenic cirrhosis and other liver diseases and their clinical implications.

Clin. Exp. Immunol., 1966, 1, 237-262.

69.- DONIACH D. and WALKER J.G.

A unified concept of auto-immune hepatitis.

Lancet, 1969, 1, 813-815.

70.- DONIACH D., WALKER J.G. and ROITT I.M.

The significance of mitochondrial antibodies in liver diseases.

Acta Gastr. Ent. Belg., 1968, 31, 399-406.

71.- DONIACH D., WALKER J.G., ROITT I.M. and BERG P.A.

"Auto-allergie" hepatitis.

New. Angl. J. Med., 1970, 282, 86-88.

72.- DORNER M.M., SIMON E.A. and MIESHER P.A.

Studies on a liver specific antigen.

Fed. Proc., 1962, 21, 43.

73.- DUDLEY F.J. and FOX R.A.

Immune response to haemocyanin in liver disease. 5th meeting of the European Association for the studie of the liver.

Berne 3-5 sept. 1970, Rapport du Congrès, 15-16.

73a- ELLING P. and FABER V.

Antinuclear antibodies in infectious mononucleosis.

Lancet, 1968, 918-919.

73b- ELLING P., RANLOV P. and BILDSOE P.

A genetic approach to the pathogenesis of hepatic cirrhosis (a clinical and serological study).

Acta Med. Scand., 1966, 179, 527-533.

74.- EYQUEM A. et GUROW L.

L'auto-immunité en hépatologie. L'exploration sérologique par déviation du complément, hémagglutination passive et précipitation.

Acta Gastro. Ent. Belg., 1968, 31, 379-398.

75.- FABER V. et al

Au antigen in liver cirrhosis.

Lancet, 2, 825-6, 17 oct. 70

75a- FABER V. and ELLING P.

Antinuclear factors (A.N.F.) as determined by immunofluorescent antibody technique.

Acta Med. Scand., 1965, 177, 309-319.

76.- FALLON H.J.

Active chronic hepatitis.

Gastro-enterology, 1969, 57, 349-351.

77.- FAGIOLO U. et al.

Diffusion of the Australia antigen in some hemodialysis centers in the personnel of some hospitals, in blood donors and in subjects having contact with acute hepatitis.

G. Clin. Med., 51, 275-82, Apr. 70 (Ita).

78.- FARKAS E.

The Australia antigen and the hepatitis virus.

E. Orv. Hetil., 111, 843-6, 12 Apr. 70 (34 réf.) (Hung.).

79.- FARROW L.J. et al.

Auto-antibodies and the hepatitis-associated antigen in acute infective hepatitis.

Brit. Med. J., 2, 693-5, 20 Jun. 70.

80.- FAUVERT R.

Histoire de l'antigène "Australie".

Rev. Praticien, 21 Mai 70, 20, n° 15, 2479-2483 (Bibliogr.).

81.- FEIZI T. et al.

Immune-complex disease of the kidney associated with chronic hepatitis and cryoglobulinaemia.

Lancet, 2, 873-6, 25 Oct. 69.

- 82.- FERRIS A.A., KALDOR J. et GUST I.D.
Un antigène fécal dans l'hépatite virale.
Lancet, 1 août 70, 2, n° 7666, 243-244 (Bibliogr.).
- 83.- FIASCHI E. et al.
Some aspects of humoral and cellular immunity in acute viral hepatitis.
Diagnostic and prognostic prospects.
Rev. Medicochir. Mal. Foie, 45, 215-26, 1970 (Fre).
- 84.- FIASSE R.
L'étude des cellules immuno-compétentes dans les affections "auto-immunitaires" du foie.
Acta Gastro. Ent. Belg., 1968, 31, 407-415.
- 85.- FODOR O. et PARAU N.
Les facteurs immunosériques non spécifiques dans l'hépatite chronique.
Rev. Int. Hépat., 1967, 17, 589-604.
- 86.- FODOR O., POPESCU C., NICOARA G., PARAU N., TANASESCU R. et BAN A.
Contributions aux problèmes des manifestations immunologiquement auto-entretenuës dans l'hépatite chronique.
Rev. Int. Hép., 1963, 13, 181-191.
- 87.- FOX R.A., JAMES D.J., SCHEUER P.J., SHARMA O. and SHERLOCK S.
Impaired delayed hypersensitivity in primary biliary cirrhosis.
Lancet, 1969, 1, 959-962.
- 88.- FOX R.A., NIAZZI S.P., SHERLOCK S.
Antigène associé à l'hépatite dans les affections chroniques du foie.
Lancet, 7621, 20 sept. 69, 609-612 (21 Réf.) (Bibliogr.).
- 89.- FOX R.A., SCHEUER P.J., SHERLOCK S., SHARMA O. and JAMES D.G.
Delayed hypersensibility in primary biliary cirrhosis.
Gut., 1968, 9, 729.
- 90.- FROHLICH C.
Determination of Au-SH antigens in the prevention of transfusion hepatitis.
Hippokrates, 41, 408-9, Sept. 70 (Ger.).
- 91.- GAJDUSEK D.C.
An "auto-immune" reaction against human tissue antigens in certain chronic diseases.
Nature, 1957, 179, 666-668.

- 92.- GAJDUSEK D.C.
An "auto-immune" reaction against human tissue antigens in certain acute chronic diseases. I Serological investigation.
Arch. Int. Med., 1958, 101, 9-29.
- 93.- GATEAU P., SCOTTO J., CHICOT D., HOMBERG J.C., SALMON C. et CAROLI J.
Antigène Australia et hépatite.
Rev. Med. Chir. Mal. Foie, 1971, 46, 15-23.
- 94.- GAVRILA I. et al.
The value of polarography in detecting posthepatic sequelae.
G. Mal. Infett. Parassit., 21, 829-32, Nov. 69 (Fre).
- 95.- GEALL M.G., SCHOENFIELD L.J. and SUMMERSKILL W.H.J.
Classification and treatment of chronic active liver disease.
Gast. Ent., 1968, 55, 724-729.
- 96.- GEFFROY Y. et al.
Chronic hepatitis and Australia antigen. Therapeutic trial of a serum containing the corresponding antibody.
Presse Méd., 78, 1578, 29 Aug. 70 (Fre).
- 97.- GELZAYD E.A. and KIRSNER J.B.
Immunologic aspects of chronic active hepatitis in young people : acritical review of the recent literature.
Amer. J. Med. Sci., 1967, 253, 128-139.
- 98.- GERIN J.L. et al.
Biophysical properties of Australia antigen.
J. Virol., 4, 763-8, Nov. 69.
- 99.- GHIDINI O. et al.
On the behavior of some factors of natural defense during acute hepatitis. I Behavior of serum complement in various phases of the infection.
Minerva Med., 61, 4485-97, 10 Oct. 70 (Ita.).
- 100.- GILES J.P. et KRUGMAN S.
Hépatite virale, comportement des immunoglobines au cours de la maladie.
J.A.M.A., 208, 3, 21 avril 69, 497-503, 11 réf. (Bibliogr.).
- 101.- GILES J.P., Mc DOLLUM R.W., BERNDTSON L.W.Jr et KRUGMAN S.
Hépatite virale : antigène australien SH et souche MS2 Willowbrook.
New. Eng. J. Med., 17 Juil. 1969, 281, n° 3, 119-122 (Bibliogr.).

- 102.- GILLESPIE A. et al.
Neonatal hepatitis and Australia antigen.
Lancet, 2, 1081, 21 Nov. 1970.
- 103.- GITNICK G.L., GLEICH G.J., SHOENFIELD L.J., BAGGENTOSS A.H. et coll.
L'antigène australien dans les affections hépatiques chroniques évolutives avec cirrhose.
Lancet, 7615, 9 Août 1969, 285-288, 28 réf. (Bibliogr.).
- 104.- GOCKE D.J., GREENBERG H.B. et KAVEY N.B.
Corrélation de l'antigène australien avec l'hépatite post-transfusionnelle.
J.A.M.A., 4 Mai 70, 212, n° 5, 877-879 (Bibliogr.).
- 105.- GOCKE D.J. and HOWE C.
Rapid detection of Australia antigen by counter-immunoelectrophoresis.
J. Immunol., 104, 1031-1032, 1970.
- 106.- GOCKE D.J., PREISIG R., MORRIS T.Q., MACKAY D.G. and BRADLEY S.E.
Experimental viral hepatitis in the dog : production of persistent disease in partially immune animals.
J. Clin. Invest., 1967, 46, 1506-1517.
- 107.- GOLDBERG L.S. et al.
Studies on the antigenic structure of human and hog intrinsic factors.
Clin. Exp. Immun., 5, 371-9, Oct. 69.
- 108.- GOUDIE R.B., Mc SWEEN R.N.M. and GOLDBERG D.M.
Serological and histological diagnosis of primary biliary cirrhosis.
J. Clin. Path., 1966, 19, 527-538.
- 109.- GRADY G.F.
The prevention of viral hepatitis.
DM 1-31, Jul. 68 (45 réf.).
- 110.- GRADY G.F.
Hepatitis in hemodialysis units.
New Eng. J. Med., 283, 658, 17 Sept. 70.
- 111.- GRANJON B.
Les hépatites chroniques évolutives (à propos de quatre observations pédiatriques).
Thèse Médecine, Marseille, 1970, 424 P.

- 112.- GUST I.D. et al.
Virus-like particles in Australia-antigen-associated hepatitis.
Lancet, 1, 953, 2 May 70.
- 113.- GUST I.D. et LUCAS C.R.
Antigène Australia dans l'hépatite aiguë à Melbourne.
Med. J. Australia, 30 Janv. 71, 58, n° 5, 260-262 (Bibliogr.).
- 114.- HARTMANN D., FILITTI-WURMSER S. et OLLIER M.P.
Evaluation des immunoglobulines sériques au cours des cirrhoses du foie.
II Les cirrhoses dysglobulinémiques.
Arch. Franç. Mal. App. Dig., 1967, 56, 86.
- 115.- HADZIYANNIS D., SCHEUER P.J., FEITZY T., NACCARATO R., DONIACH D. and
SHERLOCK S.
Immunological and histological studies in primary biliary cirrhosis.
J. Clin. Path., 1970, 23, 95-98.
- 116.- HARTWELL W.V. et al.
Description of a viral agent found in blood obtained from patients with
infectious hepatitis.
Appl. Microbiol., 19, 521-6, Mar.70
- 117.- HECHT Y. et CHEVREL B.
Aspect immunitaire des hépatites chroniques. Incidences thérapeutiques.
Concours Méd., 1967, 89, 5795-5805.
- 118.- HECHT Y.
Un tournant en hépatologie : l'antigène Australia.
Rev. Méd. Chir. Mal. Foie, 1969, 44, n° 5, 199-200.
- 119.- HECHT Y.
De l'antigène au virus de l'hépatite.
Concours Méd., 17 Janv.70, 92, n° 3, 505-508.
- 119a- HOLBOROW E.J., ASHERSON G.L., JOHNSON G.D., BARNES R.D.S. and CARMICHAEL D.S.
Antinuclear factor and other antibodies in blood and liver diseases.
Brit. Med. J., 1963, 9, 656-658.
- 120.- HOMBERG J.C.
Les anticorps anti-tissus en pathologie humaine.
Nouv. Rev. Franç. Hémat., 1970, 10, 339-354.
- 121.- HOMBERG J.C. et GERBAL A.
Les anticorps anti-tissus en pathologie humaine.
Confrontations, 1970, 11, 29-47.

- 122.- HOK K.A. et al.
Australia antigen in a closed adult population monitored for serum glutamic oxalacetic transaminase.
Appl. Microbiol., 20, 6-10, Jul.70.
- 123.- HOREJSI J. et al.
Incidence and significance of auto-antibodies in subjects recovering from the infectious hepatitis.
T. Gastroent., 13, 26-33, 1970.
- 124.- HUGGINS C.E.
Hepatitis in hemodialysis units.
New Eng. J. Med., 283, 657, 17, Sept.70.
- 125.- HUNTER J., CARELLA M., WILLIAMS R., TAYLOR P.E., ZUKERMAN A.J. and BIRD R.G.
Hepatitis associated antigen and paramyxovirus-like in heroin addicts and patients with chronic liver disease. 5th meetinf of the European Association for the study of the liver.
Berne 3-5 Sept. 1970, Rapport du congrès : 21-22.
- 126.- HUNTER F.M., SPARKS R.D. and SALZMAN R.T.
Anti)agglutinins in hepatic disease.
Gastroent., 1960, 39, 394-403.
- 127.- IRONSIDE P.N.J., DE BOER W.G.R.M. and NAIRN R.C.
Smooth muscle antibody in lupoid hepatitis.
Lancet, 1966, i, 1210.
- 128.- JENSON A.B. et al.
Organ cultures inoculated with serum from a hepatitis patient with Au antigenemia.
Exp. Mol. Pathol., 13, 217-30, Oct. 70.
- 129.- JERSILD T. et al.
Hepatitis-associated antigen in young narcotic addicts with hepatitis. Qualitative and quantitative determinations.
Ugeskr. Laeg., 132, 873-4, 7 May 70 (Dan.).
- 130.- JOHNSON G.D., HOLBOROW E.J. and GLYNN L.E.
Antibody to smooth muscle in patients with liver disease.
Lancet, 1965, ii, 878-879.
- 131.- JOHNSON G.D., HOLBOROW E.J. and GLYNN L.E.
Antibody to liver in lupoid hepatitis.
Lancet, 1966, ii, 416-418.

- 132.- JOSKE R.A. and KING W.E.
The "Le cell" phenomenon in active chronic viral hepatitis.
Lancet, 1955, ii, 477-479.
- 133.- KABOTH U., ARNDT H.J., SCHOBER A., VIDO I., SELMAIR H. and CREUTZFELDT W.
Frequency of Australia SH antigen with immunodiffusion and complement-fixation test in acute hepatitis and chronic liver disease. 5th meeting of the European Association for the study of the liver.
Berne 3-5 Sept. 70. Rapport du congrès : 22.
- 134.- KANTOR F.C., KLATSKIN G.
Serological diagnosis of Primary Biliary cirrhosis.
Trans. Ass. Am. Physns., 1967, 80, 267-274.
- 135.- KNIGHT A.H. et coll.
Antigènes et anticorps associés à l'hépatite chez les malades et l'équipe d'hémodialyse.
Brit. Med. J., 12 Sept. 70, 3, n° 5723, 603-606 (Bibliogr.).
- 136.- KOZA J. et al.
Study on the Au-SH-antigen.
J. Hyg. Epidem. (Praha), 14, 214-20, 1970.
- 137.- KRASSNITZKY O., PESENDORFER F. et WEWALKA F.
Antigènes Australie-SH et affections hépatiques (hépatites, cirrhoses, chroniques, aiguës...)
Deutsche med. Wschr., 6 fév. 1970, 95, n° 6, 249-253 (Bibliogr.).
- 138.- KRECH U., SONNABEND W. et JUNG M.
Détection de l'antigène australien (Au-Ag/ SH-Ag) dans le sérum de sujets sains et de malades en Suisse
Schweiz. Med. Wschr., 11 avr. 1970, 100, n° 15, 649-652 (Bibliogr.).
- 139.- KRECH U., SONNABEND and JUNG M.
The age distribution of hepatitis-associated antigen (HAA) in Switzerland.
Vox Sang., 19, 391, 1970.
- 140.- KROHN K. et al.
Electron microscopical and immunological observations on the serum-hepatitis (SH) antigen in primary biliary cirrhosis.
Lancet, 2, 379-83, 22 Aug. 70.

- 141.- KRUGMAN S., GILES J.P., HAMMOND J.
Infectious hepatitis, evidence for two distinctive clinical epidemiological and immunological types of infection.
J.A.M.A., 200, 365-367, May 1967.
- 142.- KRUGMAN S., GILES J.P., HAMMOND J.
Viral hepatitis type B (MS2 Strain). Studies on active immunization.
J.A.M.A., 217, Jul. 1971, 41-45.
- 143.- LACHMANN P.J., MULLER-EBERHARD H.J., KUNKEL H.G. and PARONETTO F.
The localization of in vivo bound complement in tissue sections.
I. Exp. Med., 1962, 115, 63-82.
- 144.- LAIWAH A.C.Y., GOUDIE R.B. et GOLDBERG D.M.
L'antigène Australia à l'ouest de l'Ecosse et au nord de l'Angleterre.
Lancet, 18 Juil. 70, 2, n° 7664, 121-122 (Bibliogr.).
- 145.- LAURELL C.B.
Analyt. Biochemistry, 15, 45, 1966.
- 146.- LAW D.H., PERRINE J.D. and BAUMGARTNER L.F.
Diagnostic significance of myeloma-like peaks on paper electrophoresis.
Clin Res., 1966, 14, 300.
- 147.- LEBACQ E. et al.
Immunologic studies in 2 cases of chronic active hepatitis associated with ulcerative colitis.
Acta Gastroent. Belg., 32, 447-56, Jun. 69 (Fre).
- 148.- LEMAIRE A.
Les hépatites virales et l'antigène australien.
Prog. Méd. (Paris), Déc. 70, 98, n° 19-20, 345-352 (Bibliogr.).
- 149.- LESKI M., GRIVAUX C. and COUROUCE-PAUTY A.M.
Australia antigen in hemodialysis and renal transplantation units.
Vox Sang., 19, 359, 1970.
- 150.- LESKI M., GRIVAUX G. et COUROUCE-PAUTY A.M.
L'antigène Australia dans une unité d'hémodialyse périodique et de transplantation rénale.
Presse méd. 20 fév. 71, 79, n° 9, 391-394 (Bibliogr.).
- 151.- LEVENE C. and BLUMBERG B.S.
Additional specificities of Australia antigen and the possible identification of hepatitis carriers.
Nature, 221, 195, 1969.

- 152.- LEVY V.G., KOWALCZIK-ROSZTEJ N., SALMON C. et CAROLI J.
Etude des anticorps sériques au cours des maladies du foie.
Rev. Med. Chir. Mal. Foie, 1969, 44, 209-220.
- 153.- LODS J.C.
Introduction à l'étude immunologique des maladies du foie et du pancréas.
Thèse Médecine, Paris, 1962, 224 p.
- 154.- LODS J.C.
Les hépatites dites auto-immunes.
Nice Med., 1968, 6, 91-93.
- 155.- LODS J.C., PAOLAGGI J.A. et DEBRAY C.
Les maladies auto-immunes du foie : principes généraux et applications pratiques.
Rev. Int. Hép., 1967, 17, 575-581.
- 156.- LONDON W.T., SUTNICK A.I. et BLUMBERG B.S.
L'antigène australien et l'hépatite virale aiguë.
Ann. of Int. Med., Janv.69, 70, n° 1, 55-59 (Bibliogr.).
- 157.- LONDON W.T. et al.
Fallure of transplacental transmission of Australia antigen.
Lancet., 2, 900, 25 Oct. 69.
- 158.- LONDON W.T. et coll.
Hépatite dans un service d'hémodialyse. L'antigène Australie et la réaction de l'hôte.
New Eng. J. Med., 11 Sept.69, 281, n° 11, 571-578 (Bibliogr.).
- 159.- LONDON W.T., MILLMAN I., SUTNICK A.I. et BLUMBERG B.S.
Antigène australien et hépatite virale.
Rev. Franç. Et. Clin. Biol., Déc.1969, 14, n° 10, 961-963 (Bibliogr.).
- 160.- LOUS P., SKINHØJ P. and OLESEN H.
H.A.A. antigen determination in 12000 patients in a general Copenhagen hospital.
Vox Sang., 19, 379, 1970.
- 161.- LOUS P., OLESEN H. et SKINHØJ P.
Détermination de l'antigène (Au/SH) associé à l'hépatite chez 10000 malades dans un hôpital général à Copenhagen.
Lancet, 18 Juil. 70, 2, n° 7664, 119-121 (Bibliogr.).

- 162.- Mc COLLUM R.W.
Serum antigens in viral hepatitis.
J. Infect. Dis., 120, 641-3, Nov. 69.
- 163.- Mc KENDRICK G.D.
Australia antigen and hepatitis.
Lancet, 2, 466, 29 Aug. 70.
- 164.- MACKAY I.R.
Primary biliary cirrhosis. A case with systemic lesions and circulating anti-tissue antibody.
- 165.- MACKAY I.R.
The problem of persisting destructive disease of the liver.
Gastroenterology, 1961, 40, 617-626.
- 166.- MACKAY I.R. and GAJDUSEK D.C.
An "auto-immune" reaction against human tissue antigens in certain acute and chronic diseases. II Clinical correlations.
Arch. Intern. Med., 1958, 101, 30-46.
- 167.- MACKAY I.R., TAFT L.I. and COWLING D.C.
Lupoid hepatitis.
Lancet, 1956, ii, 1323-1326.
- 168.- MACKAY I.R., TAFT L.I. and COWLING D.C.
Lupoid hepatitis and the hepatic lesions of systemic lupus erythematosus.
Lancet, 1959, i, 65-69.
- 169.- MACKAY I.R., WEIDEN S. and HASKER J.
Auto-immune hepatitis.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1965, 124, 767-780.
- 170.- MACKAY I.R. and WHITTINGHAM S.
"Auto-immune" chronic hepatitis.
Postgrad. Med., 1967, 41, 72-83.
- 171.- MANCINI G., CARBONARA A. and HEREMANS I.F.
Immuno Chemistry, 2, 235, 1965.
- 172.- MARKHAM R., FREY S.
Methods for the enhancement of image details and accentuation of structure in electron microscopy.
Virology, 20, 88-102, 1963.

173.- MARTINI G.A. et al.

Inhibited lymphocytic response to phytohemagglutinin (PHA) in acute infectious hepatitis and in the chronic aggressive hepatitis; indirect evidence for virus persistence in chronic aggressive hepatitis?
Scand. J. Gastroent. Suppl., 7, 39-42, 1970.

174.- MATHEWS J.D. et MACKAY I.R.

L'antigène australien dans l'hépatite chronique en Australie.
Brit. Med. J., 31 Janv.1970, 1, n° 5691, 259-261 (Bibliogr.).

175.- MAYUMI M., OKOCHI K., HAGUINO Y., SAITO N.

Evaluation of frequency of Australia antigen in blood donors of Tokyo by means of immune adherence hemagglutination technique.
Vox Sang., 19, n° 3-4, 332-337, 1970.

176 - MELIS C. et RANQUE J.

Dépistage du virus "Australia" en transfusion sanguine.
Marseille méd., 1971, 108, n° 2, 115-118 (Bibliogr.).

176a- MAC LAGHLAN M.J., RODNAN G.P., COOPER W.M. and FENNEL R.H.

Chronic active ("lupoid") hepatitis : a clinical, serological and pathological study of 20 patients.
Ann. Intern. Med., 1965, 62, 425-462.

177 - MICHON P., LARCAN A., BURTIN P. et STREIFF F.

Hypergammaglobulinémie de type miélomateux au cours d'une cirrhose.
Sang., 1960, 31, 251-255.

178.- MIESHER P.A., WIEDERMANN G., HIRSCHHORN R. and WEISMANN G.

Possible protective activity of anti lysosomal auto-antibodies in hepatitis.
J. Clin. Invest., 1964, 43, 1266.

179.- MILLMAN I. et al.

Australia antigen (a hepatitis-associated antigen) purification and physical properties.
J. Exp. Med., 131, 1190-9, 1 Jun.70.

180.- MILLMAN I. et al.

Australia antigen-antibody complexes.
Nature (London) 226, 83-4, 4 Apr.70.

181.- MISTILIS S.P. and BLACKBURN C.R.B.

Active chronic hepatitis.
Amer. J. Med., 1970, 48, 484-495.

182.- MONTI A.

A 20 millimicron bomb : Australia antigen. Serum hepatitis and infectious hepatitis in the loght of electron microscope. Clinical and diagnostic importance of the discovery of Blumberg discussed at the 63rd Farmitalia convention. Molecular parasitism?

Minerva Med., 61, 2441-2, 30 May 70.

183.- MORETTINI A. et al.

Chronic active hepatitis.

Riv. Crit. Clin. Med., 68 : Suppl. 6, 1216 + 1968 (223 réf.).

184.- MOUNITION L.

Etude anatomo-clinique et ultrastructurale de 3 cas de cirrhose biliaire primitive.

Thèse Médecine Marseille, 1970, 50 p.

185.- MULLER J M. et al.

Treatment of a case of severe jaundice caused by inoculation hepatitis by an original method of cross circulation.

Cure. Lyon Med., 221, 331-9, 16 Feb. 69.

186.- NACCARATO R. et al.

The Australia antigen in some acute and chronic liver diseases.

G. Clin. Med., 51, 170-9, Mar.70.

187.- NAKACHE J.P., SALMON D., GREMY A., HOMBERG J.C., SALMON C., ROCHANT H., HECHT Y., CAROLI J.

Etude immunologique de la maladie cirrhotique. Analyse statistique de 106 observations.

Rev. Europ. Etudes clin. et biol., 1970, 15, 71-80.

188.- NAUDIN G.

Valeur diagnostique de l'antigène Australia.

Concours méd., 12 déc. 1970, 92, n° 50, 9391-9392.

189.- NIELSEN P.E. et al.

Australia-antigen in patients with acute and chronic liver diseases.

Ugeskr. Laeg., 132, 875-9, 7 May 70.

190.- NOCTON F.

Les techniques immunologiques utilisées en pathologie hépatiques.

Rev. Int. Hépat., 1966, 16, 127-150.

- 191.- NOGALLER A.M. and SMOLYAKOVA G.M.
The significance of determination of circulation of the antihepatic antibodies for the assesment of activity of chronic hepatitis and liver cirrhosis.
Ter. Arkh., 1968, 40, 62-66.
- 192.- NORDENFELT E. et al.
Presence and persistence of Australian antigen in a Swedish hepatitis series.
Acta Path. Microbiol. Scand., 77, 489-94, 1969.
- 193.- NORDENFELT E.
Has the hepatitis virus been discovered?
E. Lakartidningen, 66, 4877-82, 19 Nov.69.
- 194.- NORDENFELT E., KAIJ K. and URSING B.
Presence and persistence of Australia antigen among drug addicts.
Vox Sang., 19, 371, 1970.
- 195.- NORUP G.
Complement-fixing liver antibodies. 2. Occurence in a materiel of patients with chronic hepatitis.
Acta Path. Microbiol. Scand., 1967, 69, 404-416.
- 196.- NORUP G.
Complement-fixing liver antibodies. 3. Their serological relation-ship to thyroïd and rheumatoïd factors in patients with chronic hepatitis and in normal blood donors.
Acta Path. Microbiol. Scand., 1967, 70, 405-420.
- 197.- NOWOSLAWSKI A. et al.
Cellular localisation of Australia antigen in the liver of patients with lymphoproliferative disorders.
Lancet, 1, 494-8, 7 Mar.70.
- 198.- OKOCHI K., MAYUMI M., HAGUINO Y. and SAITO N.
Evaluation of frequency of Australia antigen in blood donors of Tokyo by means of immune adherence hemagglutination technique.
Vox Sang., 19, 332, 1970.
- 199.- PAOLAGGI J.A.
L'antigène australien.
Vie Méd., Mars 1971, 52, n° 9, 952-956.

- 200.- PARONETTO F.
Immunologic aspects of liver diseases. In POPPER H. and SCHAFFNER F.
Eds. = Progress in liver diseases - Grune and Stratton. New York, 1970,
volume III, 299-318.
- 201.- PARONETTO F., HOROWITZ R.E., SICULAR A., BURROWS L., KARK A.E. and POPPER H.
Immunologic observations on homografts - I The canine liver.
Transplantation, 1965, 3, 303-317.
- 202.- PARONETTO F. and POPPER H.
Aggravation of hepatic lesions in mice by in vivo localization of immune
complexes (auer hepatitis).
Amer. J. Path., 1965, 47, 549-563.
- 203.- PARONETTO F. and POPPER H.
Chronic liver injury by immunologic reactions. Cirrhosis following
immunization with heterologous sera.
Amer. J. Path., 1966, 49, 1087-1101.
- 204.- PARONETTO F. and POPPER H.
Hetero, iso and auto-immune phenomena in the liver. In Miescher P.A.
and Muller-Eberhard H.J. Eds. = Testbook of Immunopathology.
Grune and Stratton. New-York, 1969, Vol. II, 562-583.
- 205.- PARONETTO F., RUBIN E. and POPPER H.
Local formation of gammaglobulin in the diseased liver, and its relation
to hepatic necrosis.
Lab. Invest., 1962, 11, 150-158.
- 206.- PARONETTO F., SCHAFFNER F., MUTTER R.D., KNIFFEN J.C. and POPPER H.
Circulating antibodies to bile ductular cells in various liver diseases.
J.A.M.A., 1964, 187, 503-506.
- 207.- PARONETTO F., SCHAFFNER F. and POPPER H.
Immunocyto-chemical reaction of serum of patients with hepatic diseases
with hepatic structures.
Proc. Soc. Exper. Biol. (N.Y.), 1961, 106; 216-219.
- 208.- PARONETTO F., SCHAFFNER F. and POPPER H.
Immunocyto-chemical and serologic observations in primary biliary cir-
rhosis.
New Engl. J. Med., 1964, 271, 1123-1128.

- 209.- PARONETTO F., SCHAFFNER F. and POPPER H.
Antibodies to cytoplasmic antigens in primary biliary cirrhosis and chronic active hepatitis.
J. Lab. Clin. Med., 1967, 69, 979-988.
- 210.- PARONETTO F., WOOLF N., KOFFLER D. and POPPER H.
Response of the liver to soluble antigen antibody complexes.
Gastroent., 1962, 43, 539-546.
- 211.- PESENDORFER F., KRASSNITZKY O. und WEWALKA F.
Immunelektrophoretischer Nachweis von "Hepatitis-associated antigen".
(Au/SH antigen).
Klin. Wschr., 48, 58-59, 1970.
- 211a- PELTIER A.P.
Les facteurs antinucléaires : signification clinique et immuno-pathologique I.
Presse Méd., 1970, 78, 1969-1973.
- 211b- PELTIER A.P.
Les facteurs antinucléaires : signification clinique et immuno-pathologique II.
Presse Méd., 1970, 78, 2241-2244.
- 212.- PIPITONE V.
Lymphocyte stimulation and liver disease.
Lancet, 1967, i, 849-850.
- 213 - PIROTTÉ J. et al.
Active chronic hepatitis with systemic manifestations and serum autoimmune reactions.
Acta Gastroent. Belg., 31, 764-79, Nov.68.
- 214.- POPPER H.
What is chronic hepatitis?
Gastroenterology, 1966, 50, 444-448.
- 215.- POPPER H.
Aspects immunologiques des maladies hépatiques chroniques.
Triangle, 1967, 7, 136-141.
- 216.- POPPER H., PARONETTO F. and SCHAFFNER F.
Immune processes in the pathogenesis of liver disease. In auto-immunity experimental and clinical aspects.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1965, 124, 781-799.

217.- PRINCE A.M.

Antigen detected in blood during the incubation period of serum hepatitis.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1968, 60, 814.

218.- PRINCE A.M.

Relation of Australia and SH Antigens.
Lancet, 1968, 2, 462.

219.- PRINCE A.M.

Immunologic distinction between I.H. and S.H. New Engl. J. Med., 281,
16, 1969.

220.- PRINCE A.M. et al.

The role of serum hepatitis virus in chronic liver disease.
Trans. Ass. Amer. Physicians, 82, 265-77, 1969.

221.- PRINCE A.M. et al.

Immunologic distinction between infectious and serum hepatitis.
New Engl. J. Med., 282, 987-91, 30 Apr. 70.

222.- PRINCE A.M.

Prevalence of serum hepatitis-related antigen (SH) in different geographic regions.
Amer. J. Trop. Med., 19, 872-9, Sept.70.

223.- PRINCE A.M. et al.

S.H. antigen and chronic liver disease.
Lancet, 2, 717-8, 3 Oct.70.

224.- PRINCE A.M.

The high voltage immunoelectro-osmophoretic (IEOP) technique for detection of SH antigen : application to blood donor screening and to study of liver disease.
Vox Sang., 19, 205, 1970.

225.- PURCELL R.H. et al.

A complement-fixation test for measuring Australia antigen and antibody.
J. Infect. Dis., 120, 383-6, Sept.69.

226.- RAGAZZINI F. et al.

Australia antigen and viral hepatitis.
Folia Allerg. (Roma), 17, 1-9, Jan-Fev.70.

- 227.- RAUNIO V.K. et al.
Specificities of human antibodies to Australia antigen.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 134, 548-57, Jun.70
- 228.- REINICKE V. et al.
Hepatitis-associated antigen in chronic liver disease.
Lancet, 1, 141-2, 17 Jan.70.
- 229.- REINICKE V. et al.
Australia-SH-antigen and diseases in the liver. Preliminary investigations of Danish drug addicts and patients with chronic liver diseases.
Scand. J. Gastroent. Suppl., 7, 85-8, 1970.
- 230.- REINICKE V.
Hepatitis-associated antigen. Australia-SH-antigen.
Ugeskr Laeg., 132, 863-7, 7 May 70 (50 réf.)
- 230a- REMACLE-BONNET J.P.
Aspects immunologiques des hépatopathies chroniques évolutives. Hépatite chronique évolutive, cirrhose cryptogénétique, cirrhose biliaire primitive (à propos de l'étude de 11 observations).
Thèse Méd. Marseille, 1^o Juil. 1971.
- 231.- RICHTER M., SARGENT A.U., MYERS J. and ROSE B.
Production of auto-antibodies in rats immunised with homologous or heterologous liver.
Immunology, 1966, 10, 211-215.
- 232.- RITTNER Ch., SCHWINGER E., STOCKHAUSEN F.G. and DUFKOVA J.
Studies in Down's syndrome, I. Genetic predisposition to become a carrier of the Au/SH antigen?
Vox Sang., 19, 280, 1970.
- 233.- ROBINET-LEVY M. et LEMAIRE J.M.
L'antigène Australia chez les sujets apparemment sains.
J. Med. Montpellier, Déc. 1970, 5, n° 10, 480-482.
- 234.- RODRIGUEZ M., PARONETTO F., SCHAFFNER F. and POPPER H.
Antimitochondrial antibodies in jaundice following drug administration.
J.A.M.A., 1969, 208, 148-150.
- 235.- RONGEY K. et al.
Australia antigen and hepatitis.
Missouri Med., 67, 665-8 passim, Sept.70 (38 réf.).

- 236.- ROPARS C. et al.
Technic of detection of Australia antigen by electro-immuno-diffusion in blood donors.
Nouv. Rev. Franç. Hémat., 10, 409-13, May-Jun.70.
- 237.- ROSS C.A.C. et Mc MICHAEL S.
L'antigène Au/SH dans l'hépatite virale à l'ouest de l'Ecosse.
Lancet, 11 Juil. 1970, 2, n° 7663, 61-62 (Bibliogr.).
- 238.- RÜMKE P. and BUTER H.A.
Detection of antibodies against mitochondria by the fluorescent antibody technique with smears of rat liver cells.
Nature, 1967, 215, 1480-1481
- 239.- SANWALD R. et al.
SH antigen in patients undergoing long-term extra-corporal dialysis. Cross-sectional study in five German centers for hemodialysis.
Deutsch Med. Wschr., 95, 253-6, 6 Feb.70.
- 240.- SANVAL M.C.
Viral hepatitis. An analysis of notifications received from an army command during June 1966 to December 1967.
Indian J. Med. Res., 57, 1325-32, Jul.69.
- 241.- SANWALD R. et SAUERBRUCH T.
Antigène Australie chez les donneurs et les receveurs de sang.
Deutsche Med. Wschr., 23 Oct. 1970, 95, n° 43, 2153-2156 (Bibliogr.).
- 242.- SARAVAL C.A. et al.
Rapid screening test for detecting hepatitis-associated antigen.
Science, 169, 298-9, 17 Jul.70
- 243.- SCHEIFFARTH F., WARNATZ H. and ESSING H.G.
Serological studies of auto-antibodies in acute and chronic liver disease.
Int. Arch. Allergy, 1965, 28, 240-249.
- 244 - SCHEUER P.J.
Primary biliary cirrhosis.
Proc. Roy. Soc. Med., 1967, 60, 1257-1260.
- 245.- SCHEUER P.J.
Hépatite chronique évolutive et cirrhose biliaire primitive.
Marseille, 1970.

- 246.- SCHMIDT N.J. et al.
Complement-fixation and immunodiffusion tests for assay of hepatitis-associated "Australia" antigen and antibodies.
J. Immun., 105, 604-13, Sept.70.
- 247.- SCHNEIDER W.
Zur diagnostik und therapie der hepatitis mit auto-agressionscharakter.
Verh. Deutsch. Ges. Inn. Med., 1968, 74, 537-539.
- 248.- SCHOBER A., THOMSEN R., KABOTH U. et WORCH R.
Mise en évidence d'infections inapparentes dans le cadre d'une épidémie d'ictère transmissible avec observation d'antigène australien positive.
Dtsch. Med. Wschr., 18 déc. 1970, 95, n° 51, 2582-2583 (Bibliogr.).
- 249.- SCHROEDER D.D. et al.
Australia antigen distribution during Cohn ethanol fractionation of human plasma.
Science, 168, 1462-4, 19 Jun.70.
- 250.- SCHWEITZER I.L. et SPEARS R.L.
Antigène hépatique (antigène australien) chez la mère et l'enfant.
New England J. Med., 10 Sept. 1970, 283, n° 11, 570-572 (Bibliogr.).
- 251.- SCOTTO J. and HOMBERG J.C.
Does Australia antigen appear in the liver in cerrain types of viral hepatitis in the form of specific cytoplasmic inclusion bodies? 5th meeting of the European Association for the study of the liver.
Berne 3-5 Sept. 1970. Rapport du congrès p.38.
- 252.- SCRIBA M
Antigène australien et hépatite virale.
Deutsche med. Wschr., 31 Oct. 1969, 94, n° 44, 2294-2296 (Bibliogr.).
- 253.- SELIGMANN M. et CANNAT A.
Les anticorps antinucléaires du lupus érythémateux disséminé.
Rev. Prat., 1965, 15, 2533-2543.
- 254.- SHERLOCK S.
Cirrhose biliaire primitive.
Rev. Med. Chir. Mal. Foie, 1967, 42, 283-286.
- 255.- SHERLOCK S.
Immunological aspects of active chronic hepatitis and primary biliary cirrhosis.
Actz Gastroent. Belg., 31, 416-23, Jun 68.

256.- SHERLOCK S.

Some problems of viral hepatitis.
Practitioner 204, 271-2, Feb. 70.

257.- SHERLOCK S., FOX R.A., NIAZI S.P. et SCHEUER P.J.

Maladie chronique du foie et cancer primitif des cellules hépatiques
avec antigène australien de l'hépatite associé dans le sérum.
Lancet, 13 Juin 1970, n° 7659, 1243-1247, 5 Fig. (Bibliogr.).

258.- SHERLOCK S.

Causes and effects of acute liver damage.
Scand. J. Gastroent., 5, suppl. 6, 187+, 1970, (83 réf.).

259.- SHERLOCK S.

Diseases of the liver and biliary system. 4th ed. Blackwell-Oxford 1968-
(Spécialement: primary biliary cirrhosis : 305-316 - cryptogenic cir-
rhosis : 310, 400-403, -active chronic hepatitis : 425-434).

260.- SHERLOCK S., DATTA D.V. and WALKER J.C.

Prognosis and treatment of primary biliary cirrhosis.
Rev. Int. Hep., 1966, 16, 217-223.

261.-SHULMAN N.R. and BARKER L.F.

Virus-like antigen, antibody; and antigen-antibody complexes in hepa-
titis measured by complement-fixation.
Science, 165, 304-306, 1969.

262.- SHULMAN N R.

Antigène associé à l'hépatite.
Amer. J. Med., Nov. 1970, 49, n° 5, 669-692, 9 Fig., 13 tableaux (Bibliogr)

263.- SHULMAN N.R., HIRSCHMAN R.J. and BARKER L.F.

Viral hepatitis.
Ann. Int. Med., 72, 257, 1970.

264.- SKINHOJ P. et al.

Hepatitis-associated antigen in an epidemic of infectious hepatitis.
Qualitative and quantitative determinations.
Ugeskr. Laeg., 132, 870-2, 7 May 1970.

265.- SMITHWICK E.M. et al.

Hepatitis-associated antigen in cord and maternal sera.
Lancet, 2, 1080-1, 21 Nov. 70.

- 266.- SOBORG M. et al.
Increased cellular immunological response in patients with chronic liver disease.
Scand. J. Gastroent., Suppl., 7, 43-7, 1970.
- 267.- SODOMANN C.P.
Antigènes dans le sérum de sujets porteurs d'hépatite sérique et d'hépatite infectieuse aiguë et d'hépatite chronique.
Internist. (Berl.), Janv. 1971, 12, n° 1, 27-28 (Bibliogr.).
- 268.- SOLAAS M.H. et al.
Antibodies to serum lipoprotein antigens and Australia-SH antigen in multiply transfused patients.
Scand. J. Haematol., 7, 233-5, 1970.
- 269.- SOULIER J.P., ANDRE-LIARDET J., PAUTY A.M. et LEWI S.
Transmission de l'hépatite d'inoculation chez les donneurs immunisés (anti D).
Transfusion 1967, 10, n° 1, p.79.
- 270.- SOULIER J.P. et al.
Immunological study of viral hepatitis. Study of the Australia antigen and the corresponding antibody.
Preliminary results. Rev. Franç. Transfus., 12, 361-82, Sept. 69.
- 271.- SOULIER J.P.
Antigens and antibodies of viral hepatitis. The Australia antigen.
Rev. Franç. Transfus., 12, 303-17, Sept.69 (30 réf.).
- 272.- SOULIER J.P.
Recherche de l'antigène et de l'anticorps correspondant en transfusion sanguine.
Presse méd., 28 Fév. 1970, 78, n° 11, 485-486.
- 273.- SOULIER J.P., COUROUCE-PAUTY A.M., BENAMOU-DJIANE D.
Recherche de l'antigène Australia et de l'anticorps correspondant.
Presse Méd., 1970, 78, 487-490.
- 274.- SOULIER J.P., COUROUCE-PAUTY A.M. and BENAMOU-DJIANE D.
Study of the Australia antigen and of the corresponding antibody in blood donors in Paris.
Vox Sang., 19, 345-351, 1970.

- 275 - STEINER J.W., CARRUTHERS J.S., BAUMAL R. and KALIFAT S.R.
Experimental immunologic liver and the concept of autodestruction.
Canad. Med. Assoc. J., 1961, 85, 1369-1376.
- 276.- STURGILL B.C. and CARPENTER R.R.
Antibody to ribosomes in systemic lupus erythematosus.
Arthr. and Rheum., 1965, 8, 213-218.
- 277.- SUTNICK A.I., LONDON W.T., GERSTLEY B.J.S., CRONLAND MM. and BLUMBERG B.S.
Anicteric hepatitis associated with Australia antigen.
J.A.M.A., 1968, 205, 670-674.
- 278.- SUTNICK A.I., LONDON W.T. et BLUMBERG B.S.
Antigène australien et la recherche d'un virus de l'hépatite.
Am. J. Dig. Dis., Mar. 1969, 14, n° 3, 189-194 (Bibliogr.).
- 279.- SUTNICK A.I., LONDON W.T., MILLMAN I., COYNE V.E. et BLUMBERG B.S.
Hépatite virale. Révision de la conception en tant que résultat de l'é-
tude de l'antigène Australie.
Med. Clin North Amer., May 1970, 54, n° 3, 805-817, 5 Fig., 6 Tabl.
(Bibliogr.).
- 280.- SVEC K.H., BLAIR J.D. and KAPLAN M.H.
Immunopathologic studies of systemic lupus erythematosus (S.L.E.) -
I Tissue-bound immunoglobulins in relation to serum antinuclear immuno-
globulins in SL and in chronic liver disease with LE-cell factor.
J. Clin. Path., 1967, 46, 558-568.
- 281.- SZMUNESS W. et al.
The serum hepatitis virus specific antigen (SH) : a preliminary report
of epidemiologic studies in an institution for the mentally retarded.
Amer. J. Epidem., 92, 51-61, Jul.70.
- 282 - TAYLOR P.E., ZUCKERMAN A.J., BAYNES P.M., BRYCESOW M.A.
Production of antibodies to the hepatitis associated antigen in mouse
ascitic fluid.
International Immunopathology, IV, (Schwabe Basel 1970).
- 283.- THALER H.
New definition and classification of chronic hepatitis.
Internist. (Berlin), 10, 283-4, Jul. 69.

283a- THIRY L. and OTHERS.

High anti complementary activity in Au-Antigen positive cirrhosis.
Lancet, 2, 547-8, 4 Sept. 71.

284.- TOBIAS H., SAFRAN A.P. and SCHAFFNER F.

Lymphocyte stimulation and chronic liver disease.
Lancet, 1967, 1, 193-195.

285.- TREPO Ch.

Acquisition immunologique récente en hépatologie. Antigène australien et auto-anticorps.

J. Méd. Lyon, 20 Mars 1970, n° 1183, 819-829.

286.- TREPO C. et THIVOLET J.

Antigène australien, hépatite à virus et périartérite noueuse.

Presse Méd., 29 Août-5 Sept. 1970, 78, n° 36, 1575 (Bibliogr.).

287.- TREPO Ch. et THIVOLET J.

L'antigène Australia est-il l'un des virus de l'hépatite. Réflexions au terme de 1000 recherches.

Cah. Méd. Lyon, 4 Déc. 1970, 46, n° 40, 3325-3331 (Bibliogr.).

288.- TREPO Ch. and THIVOLET J.

Hepatitis associated antigen and periarteris nodosa (PAN).

Vox Sang., 19, 410, 1970.

289.- TURNER G.C. et al.

The test for SH-Australia antigen in viral hepatitis.

J. Med. Microbiol., 3, Px, Feb. 70.

290.- TRON P.

L'antigène Australie, ses relations avec le virus de l'hépatite.

Gaz. Méd. Fr., 25 Oct. 1970, 77, n° 27, 5847-5850.

291.- ULSTRUP J.C

Occurrence of Australia antigen and antibody in Norwegian blood donors.

Tidsskr Nor. Laegforen, 90, 2110-2, 15 Nov. 70.

292.- VACHON A. et al.

Icteric hepatitis with cirrhotic evolution and antinuclear antibodies.
Lupoid hepatitis.

Arch. Franç. Mal.Appar. Dig., 57, 249-50, Mar. 68.

293.- VACHON et al.

Icterigenic hepatitis with cirrhotic development with antinuclear antibodies (lupoïd hepatitis?).

Arch. Franç. Mal. Appar. Dig., 57, 657-76, Aug-Sept. 68.

294.- VACHON A. et al.

Prolonged cirrhotic hepatitis with antinuclear antibodies.

Acta Gastroent. Belg., 31, 758-63, Nov. 68.

295.- VARAY A., HARTMANN L., OLLIER M.P. et DRAIN J.D.

Cirrhoses dysglobulinémiques et atypiques : aspects immunologiques.

Rev. Int. Hep., 1967, 17, 621-634.

296.- VARAY A. et RAIN J.P.

*1. Etude nosologique, clinique et anatomique.

Arch. Franç. Mal. Appar. Dig., 1967, 56, 84-86.

297.- VISCHER T.L.

Australia and SH-antigens in hepatitis.

Schweiz Med. Wschr., 100, 549-50, 21 Mar. 70.

298.- VISCHER T.L.

Antigène Australia et les auto-anticorps dans une hépatite chronique.

Brit. Med. J., 20 Juin 1970, 2, n° 5711, 695-698 (Bibliogr.).

299.- VOGEL C.L. et al

Hepatitis-associated antigen in Ugandan patients with hepatocellular carcinoma.

Lancet, 2, 621-4, 26 Sept. 70.

300.- VOLK P. et WECHSLER H.J.

Antigène Australia : fréquence, durée de détection in vitro, occurrence prénatale et problèmes légaux.

Dtsch. Med. Wschr., 5 mars 1971, 96, n° 10, 405-411 (Bibliogr.).

301.- VYAS G.N. and SHULMAN N.R

Hemagglutination assay for antigen and antibody associated with viral hepatitis.

Science, 170, 332-333, 1970.

302.- WALKER J.G. et al.

Virus antigen, immunoglobulins and autoantibodies in acute hepatitis.

Gut., 11, 369, Apr. 70.

- 302a- WALKER J.G., DONIACH D., ROITT I.M. and SHERLOCK S.
Serological tests in diagnosis of primary biliary cirrhosis.
Lancet, 1965, 827-831.
- 302b- WALKER J.G., DONIACH D., ROITT I.M. and SHERLOCK S.
Immune studies in liver diseases. In "the liver".
Colston papers Read A.E. ed. Butterworths, London, 1967, Vol.XIX,83-91.
- 303.- WALLACE J.
Australia antigen and hepatitis.
Lancet, 2, 609, 19 Sept. 70.
- 304.- WALSH J.H., YALOW R.S. and BERSON S.A.
Detection of Australia antigen and antibody by means of radioimmuno-
essay techniques.
J. Infect. Dis., 121, 550-554, 1970.
- 305.- WATANABE K.
Electron microscopic studies of experimental viral hepatitis in mice.
I. Virus Particles and their relationship ti hepatocytes and kupffer
cells.
J. Electron micr. (Tokyo), 18, 158-72, 1969.
- 306.- WATANABE K.
Electron microscopic studies of experimental viral hepatitis in mice.
II. Ultrastructural changes of hepatocytes associated with virus multi-
plication.
J. Electron Micr. (Tokyo), 18, 173-89, 1969.
- 306a- WEIR D.M., HOLBOROW E.J. and JOHNSON G.D.
A clinical study of serum antinuclear factor.
Brit. Med. J., 1961, 1, 933-937.
- 307.- WHITTINGHAM S., IRWIN J., MACKAY I.R. and SMALLEY M.
Smooth muscle auto-antibody in "auto-immune" hepatitis.
Gastroenterology, 1966, 51, 499-505.
- 308.- WHITTINGHAM S., MACKAY I.R. and IRWIN J.
Auto-immune hepatitis. Immunofluorescence reactions with cytoplasm of
smooth muscle and renal glomerular.
Lancet, 1966, i, 1333-1335.
- 309.- WRIGHT R.
Australia antigen and smooth-muscle antibody in acute and chronic hepatitis.
Lancet, 1, 521-2, 7 Mar. 70

310.- WRIGHT R., Mc COLLUM R.W. et KLATSKIN G.

L'antigène australien dans les maladies aiguës et chroniques du foie.
Lancet, 19 juil. 1969, 2, n° 7612, 117-121 (Bibliogr.).

311.- WRIGHT R. et al.

Australia antigen and smooth muscle antibody in acute and chronic hepatitis.
Gut., 10, 1052, Déc. 69.

312.- WRIGHT R., Mc COLLUM R.W. and KLATSKIN G.

Australia antigen in acute and chronic liver disease.
Clin. Res., 1969, 17, 314.

313.- ZUCKERMAN A.J., TAYLOR P.E. et ALMEIDA J.D.

Présence de particules autres que l'antigène australien SH dans un cas d'hépatite chronique évolutive avec cirrhose.
Brit. Med. J., 31 Jan.1970, 1, n° 5691, 262-264, 6 fig. (Bibliogr.).

314.- ZUCKERMAN A.J.

Hépatite sérique et antigène australien.
Brit. J. Haemat., Juil.70, 19, n° 1, 1-5 (Bibliogr.).

315.- ZUCKERMAN A.J. et al.

Review : antigens and viruses in acute hepatitis.
Clin. Exp. Immunol., 7, 439-52, Oct.70 (50 réf.).

- S E R M E N T D ' H I P P O C R A T E -

=====

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate.

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.
